

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Determinación de los niveles plasmáticos de la región medial de la
proadrenomedulina en urgencias como marcador pronóstico de la
evolución clínica en pacientes con neumonía adquirida en la
comunidad**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Susana Gordo Remartínez

Directores

Luis Antonio Álvarez-Sala Walther
José María de Miguel Yanes

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**Facultad de Medicina
Departamento de Medicina**



**“DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LA
REGIÓN MEDIAL DE LA PROADRENOMEDULINA EN
URGENCIAS COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE LA
EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON NEUMONÍA
ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD”**

TESIS DOCTORAL

SUSANA GORDO REMARTÍNEZ

Directores:

**Dr. D. Luis Antonio Álvarez-Sala Walther
Dr. D. José María de Miguel Yanes**

MADRID 2015



D. LUIS ANTONIO ÁLVAREZ-SALA WALTHER, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

D. JOSE MARÍA DE MIGUEL YANES, Doctor en Medicina. Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICAN: que Dña. SUSANA GORDO REMARTÍNEZ ha realizado bajo su dirección en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid el trabajo titulado “**DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LA REGIÓN MEDIAL DE LA PROADRENOMEDULINA EN URGENCIAS COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD**” que presenta a superior juicio del tribunal que designe la Universidad Complutense de Madrid para optar al Grado de Doctor en Medicina.

Madrid, Mayo de 2015

VºBº del Director

L.A. Álvarez-Sala Walther

VºBº del Director

J.M. de Miguel Yanes

A mis padres

Esta Tesis Doctoral está dedicada a Augusto y Amparo, en este 2015 en el que cumplen 50 años de casados, por su enorme interés y lucha para facilitarnos la educación que ellos no pudieron recibir y por dedicar sus vidas, sin escatimar ningún esfuerzo, a convertirnos en lo que hoy somos mis hermanos y yo.

Sin vosotros no hubiese acabado esta Tesis.

Sin vosotros nada de lo que soy hubiera sido.

Os quiero.

AGRADECIMIENTOS

Han sido muchas las personas que a lo largo de estos años han ayudado a la elaboración de esta Tesis Doctoral, ya sea por su contribución en mi formación, como por aportar sus conocimientos, consejos o palabras de ánimo para que este largo proyecto llegara a buen puerto. A todos ellos les quiero dar las gracias de corazón.

En primer lugar gracias a mis directores de tesis, Dr. Luis Antonio Álvarez-Sala Walter y Dr. José María de Miguel Yanes por las innumerables horas que han dedicado a orientarme, corregirme y apoyarme en los momentos de crisis.

A todo el servicio de Urgencias del Hospital Gregorio Marañón, pero muy especialmente a María Calderón, Juan Fernández, Mar Gallego, Ana Castuera, José Nuevo y Domingo Sánchez por hacerse cargo del “NACmóvil” a horas en las que no apetece hacerse cargo de nada. También a José Sevillano y Juan Andueza por la confianza depositada en mí.

Al servicio de Bioquímica del Hospital Gregorio Marañón, especialmente a Mercedes García, Carolina Puertas y a todos los residentes que colaboraron en este proyecto facilitando enormemente el trabajo.

A José María Bellón por su ayuda.

Al servicio que me vio crecer, ya extinguido, de Medicina Interna II, a sus doctores Antonio Muiño, Blanca Pinilla, Javier Cabrera, Esther Donis, Carlos Recarte, Alejandro del Castillo y Elena Bello les estoy muy agradecida.

A mis residentes mayores por enseñarme a nadar en el hospital, especialmente a Laura Martín y a mis queridos residentes pequeños José Hens, José Fraile, Fernando de la Calle, Ana Torres, Belén Mora, Teresa Blanco, Naiara Aldezabal, Olga López, María Barrientos, José Santos y Lina Acevedo que son mi pequeña familia hospitalaria. Mención especial a Teresa Aldámiz, por las risas, los llantos, los viajes y por el sofá blanco con la manta roja.

Por supuesto tengo que agradecer su apoyo a los “Estadísticos cañeros” el hacer inolvidables los días de formación en Barcelona.

A Guillermo Ruiz-Irastorza quiero agradecerle el inculcarme su interés por la investigación, el hacer que leyera mi primer libro de estadística y el ser el mejor de los referentes a seguir.

A mis amigos Lola, Marta, Jessica, David, Paloma, José Antonio, Raquel y Beatriz por estar ahí aunque nos veamos poco.

Quiero agradecer a todos “los Remartínez”, especialmente a mis padrinos Esperanza y Miguel, su enorme cariño y a mis hermanos Augusto, Marisol y Mónica que siempre perdonan mis ausencias.

El mayor de los agradecimientos a Raúl, mi compañero tanto en los viajes buenos como en los malos, por su valentía, por hacer que las cosas difíciles acaben siendo fáciles y por su apoyo y paciencia incondicionales.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	17
1.1.	DEFINICIÓN DE NEUMONÍA Y CLASIFICACIÓN	19
1.2.	EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC).....	21
1.2.1.	Incidencia de la NAC	21
1.2.2.	Evolución y mortalidad de la NAC	24
1.3.	IMPACTO ECONÓMICO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	25
1.4.	ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	27
1.5.	DIAGNÓSTICO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	30
1.6.	MANEJO INICIAL DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS	32
1.6.1.	Escalas pronósticas y decisión del lugar de tratamiento	32
1.6.2.	Técnicas para determinar la etiología	38
1.6.3.	Tratamiento antimicrobiano.....	43
1.7.	PAPEL DE LOS BIOMARCADORES EN LA NAC.....	46
1.8.	ADRENOMEDULINA	50
1.8.1.	Estructura de la molécula	50
1.8.2.	Síntesis y mecanismo de acción de la ADM.....	52
1.8.3.	Efectos biológicos de la ADM	53
1.8.4.	Implicaciones clínicas	55
1.9.	REGIÓN MEDIAL DE LA PROADRENOMEDULINA Y NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.....	61
1.10.	JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL.....	65
II.	HIPÓTESIS	67
III.	OBJETIVOS	71
3.1.	OBJETIVO PRINCIPAL.....	73
3.2.	OBJETIVO SECUNDARIO	73
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	75
4.1.	PLANTEAMIENTO GENERAL Y COHORTE NACURG	77
4.2.	TAMAÑO MUESTRAL.....	77
4.3.	SELECCIÓN DE PACIENTES.....	78
4.3.1.	Criterios de inclusión	78
4.3.2.	Criterios de exclusión	78
4.4.	VARIABLES ANALIZADAS	80
4.4.1.	Variables independientes	80
4.4.2.	Variables dependientes	86
4.5.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	88

V.	RESULTADOS.....	93
5.1.	DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE NACURG	95
5.1.1.	Características demográficas de la cohorte NACURG.....	97
5.1.2.	Comorbilidades de la cohorte en el momento del diagnóstico.....	98
5.1.3.	Características clínicas y tratamiento previo al diagnóstico.....	100
5.1.4.	Hallazgos en la exploración física y hallazgos radiológicos.....	102
5.1.5.	Resultados analíticos	104
5.1.6.	Manejo clínico-terapéutico de la NAC en el servicio de urgencias.....	106
5.1.7.	Escalas de gravedad de la NAC	111
5.1.8.	Evolución de la NAC.....	113
5.2.	RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PROADRENOMEDULINA Y GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	114
5.2.1.	Relación entre los niveles de MR-proADM y las escalas pronósticas de gravedad	114
5.2.2.	Relación entre los niveles de MR-proADM y variables relacionadas con mala evolución de la NAC.....	116
5.2.3.	Niveles de MR-proADM y predicción precoz de bacteriemia en pacientes con NAC.....	117
5.2.4.	Niveles de MR-proADM y predicción de variables relacionadas con la mala evolución de la NAC.....	118
5.3.	PROADRENOMEDULINA Y PREDICCIÓN DE MALA EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (OBJETIVO PRIMARIO)	120
5.3.1.	Variables relacionadas con mala evolución de la NAC	120
5.3.2.	Niveles de MR-proADM y otros biomarcadores y predicción de evento adverso.....	122
5.3.3.	Usos de modelos combinados para la predicción de evento adverso	123
5.3.4.	Utilidad de la MR-proADM asociada a la escala PSI para predecir evento adverso	124
5.4.	PROADRENOMEDULINA Y PREDICCIÓN DE MORTALIDAD POR NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (OBJETIVO SECUNDARIO).....	127
5.4.1.	Variables independientes relacionadas con la mortalidad en pacientes con NAC.....	127
5.4.2.	Niveles de MR-proADM y predicción de mortalidad a corto plazo	131
5.4.3.	Niveles de MR-proADM y predicción de mortalidad a medio plazo.....	134
VI.	DISCUSIÓN.....	139
6.1.	FORTALEZAS DE LA COHORTE NACURG	141
6.2.	NIVELES DE MR-PROADM Y PREDICCIÓN DE LA GRAVEDAD DE PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD	144
6.3.	NIVELES DE MR-PROADM Y PREDICCIÓN DE MALA EVOLUCIÓN EN PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (OBJETIVO PRIMARIO).....	149
6.4.	NIVELES DE MR-PROADM Y PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (OBJETIVO SECUNDARIO)	159
6.5.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO NACURG.....	167
6.6.	FUTURAS IMPLICACIONES.....	169

VII.	CONCLUSIONES	171
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	177
IX.	ANEXOS	201
9.1.	ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO	203
9.2.	ANEXO 2: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	205
9.3.	ANEXO 3: ABREVIATURAS.....	207
9.4.	ANEXO 4: ACEPTACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN PLOS ONE JOURNAL	211
X.	RESUMEN.....	213
XI.	SUMMARY	221

I. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE NEUMONÍA Y CLASIFICACIÓN

La neumonía es la inflamación del parénquima pulmonar cuyo diagnóstico requiere la adición de síntomas o signos de infección aguda a un infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax o en otra prueba de imagen, con o sin un aislamiento microbiológico confirmado^{1, 2}.

La neumonía se clasifica en función del entorno de adquisición de la misma en: neumonía adquirida en la comunidad (NAC), neumonía nosocomial y un tercer grupo de neumonías relacionadas con la asistencia sanitaria “*Healthcare Associated Pneumonia*” (HCAP). La NAC es aquella que se adquiere en el ambiente ambulatorio. La neumonía nosocomial es la que aparece después de 48 horas o más del ingreso del paciente en el hospital. Este término incluye la neumonía asociada a la ventilación mecánica (VM), si aparece en un paciente que lleva más de 48-72 horas con ventilación mecánica invasiva (VMI). La HCAP es la acontecida en un paciente que ha estado hospitalizado durante 2 o más días en los 90 días previos al proceso infeccioso actual, está ingresado en un centro de cuidados crónicos, ha recibido tratamiento antibiótico intravenoso, quimioterapia o curas de heridas en los 30 días previos o acude a un centro de hemodiálisis. Los pacientes con neumonía nosocomial y HCAP pueden estar colonizados por flora bacteriana multirresistente, tener presentación clínica atípica o presentar otros factores de riesgo que influyen el curso de la enfermedad; por todo ello, se han elaborado guías de manejo diagnóstico y terapéutico específicas distintas a las de la NAC^{3, 4}.

En función de los mecanismos defensivos del paciente la neumonía se clasifica en: neumonía en inmunodeprimido y neumonía en inmunocompetente.

Los estados de inmunodepresión incluyen a los receptores de trasplante de órgano sólido o de médula ósea, pacientes esplenectomizados, pacientes en tratamiento con quimioterapia o con altas dosis de corticoides durante más de 30 días, pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida o infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con recuento de linfocitos T CD4 inferior a 350 células/mL. En estos pacientes, a los microorganismos habituales productores de infección hay que añadir una larga lista de agentes oportunistas que hacen que tanto el diagnóstico como el tratamiento de la neumonía sea específico⁵.

La *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) junto con la *American Thoracic Society* (ATS) en 2007¹, la *British Thoracic Society* (BTS) en 2009² y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) en 2010⁶ publicaron las últimas guías de manejo de la NAC, cuyas recomendaciones quedan circunscritas a los adultos mayores de 18 años inmunocompetentes con un proceso infeccioso adquirido en el ambiente ambulatorio.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (NAC)

1.2.1. INCIDENCIA DE LA NAC

1.2.1.1. INCIDENCIA GLOBAL DE LA NAC

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad muy incidente aunque es difícil determinar su incidencia real por la variabilidad geográfica y las diferencias en la población diana de las distintas cohortes estudiadas. Series prospectivas de Reino Unido⁷, Finlandia⁸, Norteamérica⁹ y Alemania¹⁰ encuentran una incidencia anual de 5-11 casos por cada 1000 habitantes aumentando ésta en edades extremas de la vida. De 1,1 a 4 casos por cada 1000 habitantes y año requieren hospitalización por esta enfermedad¹¹, ¹². El 15-42% de las NAC diagnosticadas requieren ingreso hospitalario, aumentando este porcentaje con la edad^{7, 13}, aunque un estudio inglés encontró que la incidencia de hospitalización por esta enfermedad se incrementó un 34% entre 1997 y 2005, no pudiéndose explicar este aumento por un envejecimiento de la población¹⁴. La proporción de NAC que requiere ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) también varía entre 5-10%², encontrándose un incremento del 128% de los ingresos en UCI por esta patología entre 1996 y 2004¹⁵.

1.2.1.2. INCIDENCIA DE LA NAC EN ESPAÑA

Un estudio publicado en el año 2000 que analizó una población de Barcelona entre los años 1993 y 1995 encontró una incidencia anual de NAC de 1,62 casos por cada 1000 habitantes, llegando a 3,16 casos por cada 1000 habitantes en mayores de 64 años y aumentando también en varones y en

invierno¹⁶. Posteriormente otro trabajo publicado en el año 2009 que estudió una cohorte de mayores de 65 años y seleccionó a pacientes con NAC diagnosticada y tratada de manera ambulatoria encontró una incidencia de 14 casos por cada 1000 habitantes y año. Estas grandes diferencias fueron atribuidas a variaciones metodológicas en los estudios más que a diferencias epidemiológicas reales¹⁷.

En España, las infecciones respiratorias suponen el 3,2% de las consultas a los servicios de urgencias hospitalarios, siendo el motivo de consulta por enfermedad infecciosa más frecuente (34%)¹⁸. En las series españolas, al igual que en series europeas y americanas también se ha encontrado un porcentaje de hospitalización por NAC variable de 25-61%^{16, 17}, ingresando el 1,2-10% en UCI¹⁹. Un estudio nacional publicado en 2011, que analizó las altas o fallecimientos intrahospitalarios por NAC, encontró una incidencia anual de hospitalización por esta enfermedad de 6,27 casos por cada 1000 habitantes, aumentando esta incidencia con la edad y siendo variable en las distintas comunidades autónomas como se representa en la **Figura 1**²⁰.

Figura 1. Incidencia de hospitalización por Neumonía Adquirida en la Comunidad en las distintas comunidades autónomas españolas



Modificado de Gil-Prieto et al.²⁰

De los datos epidemiológicos anteriormente expuestos podemos concluir que la incidencia de la NAC es altamente variable según la cohorte analizada. Este hecho se ha atribuido a diferencias geográficas, heterogeneidad en los criterios de ingreso, tanto en UCI como en unidades de hospitalización convencional, existencia de unidades de hospitalización a domicilio, disponibilidad de camas o diferencias de estructuración de la atención sanitaria primaria o especializada en los distintos países; sin embargo, tanto en España como fuera de nuestras fronteras, comparando series actuales con series históricas, se ha encontrado un aumento del porcentaje de hospitalizaciones por esta enfermedad, tanto en plantas convencionales como en UCI.

1.2.2. EVOLUCIÓN Y MORTALIDAD DE LA NAC

La NAC es la principal causa de muerte secundaria a un proceso infeccioso en países desarrollados^{14, 16}.

A pesar de los avances en investigación, las nuevas técnicas diagnósticas, el desarrollo de nuevos antibióticos y la mayor sofisticación de las UCI, la NAC sigue siendo una importante causa de complicaciones y mortalidad²¹, similar a la encontrada en artículos publicados hace décadas²². La mortalidad a los 30 días del diagnóstico de NAC oscila del 1 al 3% en pacientes manejados de manera ambulatoria, del 10 al 12% en aquellos pacientes que son hospitalizados y del 34 al 50% en pacientes que son ingresados en UCI²³, especialmente si requieren ventilación asistida²⁴. La mortalidad a medio y largo plazo también es alta, encontrándose en torno al 8% a los 90 días, 21% al año y 36% a los 5 años²⁵. En España los resultados en cuanto a mortalidad a corto plazo fueron similares, 2% para pacientes ambulatorios, 15% en los hospitalizados y 40% entre los ingresados en UCI¹⁷. En aquellos pacientes que sobreviven, la probabilidad de reingreso a los 30 días es del 18%²⁶ y sobre todo los ancianos pueden tardar meses en recuperar su situación basal de salud o no hacerlo nunca²⁷.

1.3. IMPACTO ECONÓMICO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La NAC es una enfermedad con un alto impacto económico. En Estados Unidos el coste anual atribuido directamente a esta enfermedad es de ocho mil quinientos millones de dólares. El 52% de este coste se destina a la atención intrahospitalaria de un millón cien mil pacientes con NAC y el 48% se consume en los cuatro millones cuatrocientos mil pacientes que son manejados de manera ambulatoria²⁸. En Reino Unido se estima un coste anual de cuatrocientos cuarenta y un millones de libras. Cada episodio de NAC manejada de forma ambulatoria supone un gasto de cien libras, ascendiendo estas cifras desde mil setecientas hasta cinco mil cien libras si requiere manejo intrahospitalario¹³. De estos datos se deduce que la principal carga económica de la NAC se debe a la atención intrahospitalaria de los pacientes. En España encontramos datos similares: la atención intrahospitalaria de la NAC supone un coste de ciento quince millones de euros anuales²⁹ y el gasto medio por episodio de NAC es de ciento noventa y seis euros si la neumonía se maneja de manera ambulatoria, elevándose a mil quinientos cincuenta y tres euros si requiere hospitalización³⁰.

Un estudio encontró que el coste de la antibioterapia utilizada es altamente variable pero no influye en la evolución de la neumonía ni en la mortalidad³¹. Una pequeña reducción de la estancia hospitalaria de 1 día puede tener un impacto considerable sobre el coste, con un ahorro estimado de quinientos cincuenta a ochocientos cincuenta dólares por episodio, que suponen entre quinientos y novecientos millones de dólares ahorrados anualmente^{32, 33}.

Las estrategias para la reducción de costes de la NAC deben ir dirigidas a prevenir la infección, pautar correctamente la antibioterapia empírica,

establecer criterios de hospitalización adecuados que eviten los ingresos hospitalarios innecesarios y acortar la estancia hospitalaria.

1.4. ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

En la era pre-antibiótica, *Streptococcus pneumoniae* causaba el 95% de los casos de neumonía. Actualmente, aunque el neumococo es el microorganismo más comúnmente aislado en pacientes con NAC su frecuencia ha disminuido; un uso generalizado de la vacuna polisacárida antineumocócica en adultos y la vacuna antineumocócica conjugada en niños y una menor prevalencia del tabaquismo están detrás de este descenso²². Otras bacterias como *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa* y bacilos entéricos gramnegativos (BEGN) también pueden producir NAC. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) aumenta el riesgo de *H. influenzae* y *M. catarrhalis*³⁴ y en pacientes con bronquiectasias aumenta el riesgo de *P. aeruginosa* y BEGN³⁵. La incidencia de infección por bacterias atípicas como *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* es muy variable probablemente debido a las técnicas utilizadas para el diagnóstico. Bacterias microaerófilas y anaerobias (también conocida como flora mixta oral), que frecuentemente se visualizan en la tinción de GRAM realizada en esputo, pueden ser causa de la NAC si no se encuentra otra etiología²². En pacientes con NAC también se aíslan virus como el virus influenza, parainfluenza, virus respiratorio sincitial, coronavirus y rinovirus, aunque no está claro si estos microorganismos causan la enfermedad o predisponen a una sobreinfección bacteriana³⁶. Micobacterias no tuberculosas y hongos como el histoplasma producen infecciones subagudas y *Coxiella burnetii* es una causa poco frecuente de NAC que se asocia con hepatitis. Hay que tener en cuenta que la mayoría de estudios etiológicos en pacientes con NAC se han realizado en hospitales

terciarios, no siendo esta muestra representativa de todas las NAC diagnosticadas, y además, en la mayoría de series analizadas, el porcentaje de NAC sin aislamiento microbiológico supera el 50-60%³⁷. También es importante recalcar el hecho de que la distribución de microorganismos encontrados puede variar en función de la gravedad del paciente por lo que, al hablar de etiología, es útil categorizar a los pacientes con NAC según el lugar de tratamiento: ambulatorio, unidad de hospitalización convencional o UCI. En una gran cohorte prospectiva estudiada en España entre 1996 y 2008 los principales agentes etiológicos identificados en pacientes con NAC se resumen en la **Tabla 1**³⁸. A pesar del descenso de la infección por neumococo, este microorganismo es el más frecuentemente aislado en todas las series y en todos los ámbitos³⁷.

Tabla 1. Distribución de las distintas etiologías en la NAC

	Ambulatorios	Hospitalizados	Ingresados en UCI
Pacientes analizados (N)	514	2.521	488
Sin aislamiento microbiológico, n (%)	353 (68,7)	1.479 (59)	228 (47)
Con aislamiento microbiológico, n (%)	161 (31,3)	1.042 (41)	260 (53)
Microorganismo			
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , n (%)	56 (10,9)	447 (17,7)	110 (22,5)
<i>Haemophilus influenzae</i> , n (%)	8 (1,6)	54 (2,1)	8 (1,6)
<i>Moraxella catarrhalis</i> , n (%)	0 (0)	4 (0,2)	1 (0,2)
<i>Legionella pneumophila</i> , n (%)	10 (1,9)	87 (3,5)	21 (4,3)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ¹ , n (%)	27 (5,3)	32 (1,3)	6 (1,2)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ¹ , n (%)	10 (1,9)	32 (1,3)	8 (1,6)
<i>Coxiella burnetii</i> ¹ , n (%)	11 (2,1)	17 (0,7)	2 (0,4)
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	1 (0,2)	18 (0,7)	6 (1,2)
BEGN, n (%)	1 (0,2)	23 (0,9)	3 (0,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	1 (0,2)	37 (1,5)	12 (2,5)
Virus respiratorios ¹	15 (2,9)	123 (4,9)	10 (2)
Mixtas	15 (2,9)	135 (5,4)	58 (11,9)
Otros patógenos	6 (1,2)	33 (1,3)	15 (3,1)

Modificado de Cillóniz et al.³⁸

¹Patógenos detectados por serología que pueden representar una infección reciente en lugar de una infección activa.

1.5. DIAGNÓSTICO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

El diagnóstico de NAC puede ser más complicado de lo que parece, requiere la adición de síntomas o signos de infección respiratoria como tos productiva, fiebre, disnea, dolor torácico, estertores a la auscultación pulmonar o leucocitosis, asociados con un infiltrado no conocido en una prueba de imagen torácica, normalmente la radiografía¹. En cuanto a la clínica, sobre todo en ancianos, puede manifestarse únicamente con síntomas atípicos como la confusión, lo que disminuye la sospecha diagnóstica³⁹. Por otra parte, apreciar infiltrados nuevos en la radiografía de tórax puede ser difícil en pacientes con lesiones bronquiales crónicas, obesos o cuando el estado clínico del paciente sólo permite realizar radiografías portátiles. Un radiólogo puede infra-diagnosticar infiltrados en el 15% de los casos de NAC y dos radiólogos pueden tener opiniones discordantes hasta en un 10% de los casos⁴⁰. Por otro lado, hasta el 27% de los pacientes diagnosticados de NAC en los servicios de urgencias hospitalarios acaban teniendo procesos no infecciosos⁴¹⁻⁴³. La **Tabla 2** muestra las principales causas no infecciosas con diagnóstico de NAC en urgencias.

Tabla 2. Causas no infecciosas de diagnóstico erróneo de NAC en los servicios de urgencias hospitalarios

Causas frecuentes	Edema agudo de pulmón
	Tumor pulmonar
	Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)
Causas menos frecuentes	Infarto pulmonar
Causas infrecuentes	Neumonía criptogénica organizada
	Neumonía eosinofílica
	Vasculitis pulmonar
	Hemorragia alveolar
	Proteinosis alveolar
	Neumonitis r�dica

Modificado de Musher et al²²

1.6. MANEJO INICIAL DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS

Tres decisiones simultáneas hay que tomar cuando un paciente es diagnosticado de NAC en los servicios de urgencias: dónde se va a instaurar el tratamiento (domiciliario, en una planta de hospitalización convencional o en una UCI), las pruebas diagnósticas que se deben solicitar para conocer la etiología y la antibioterapia empírica que se debe pautar⁴⁴.

1.6.1. ESCALAS PRONÓSTICAS Y DECISIÓN DEL LUGAR DE TRATAMIENTO

Entre el 40 y 60% de los pacientes con diagnóstico de NAC en los servicios de urgencias son hospitalizados, encontrándose una gran variabilidad de decisiones en pacientes con similares características clínicas. Como se ha expuesto anteriormente, la hospitalización del paciente es la decisión que más influye en el gasto. Hospitalizaciones innecesarias aumentan el riesgo de complicaciones trombóticas⁴⁵, infecciones nosocomiales y además retrasan la incorporación del paciente a su actividad normal de la vida diaria⁴⁶. Para disminuir la variabilidad de criterios de ingreso se han creado escalas pronósticas que permiten identificar pacientes con bajo riesgo de mortalidad a los 30 días del diagnóstico y así ayudar a tomar decisiones objetivas en los servicios de urgencias hospitalarios. Las escalas más ampliamente validadas y utilizadas son el *Pneumonia Severity Index* (PSI) propuesta por Fine et al.²³ y el CURB-65⁴⁷.

1.6.1.1. ESCALA DE FINE (PNEUMONIA SEVERITY INDEX, PSI)

Fine et al²³, mediante modelos basados en estudios estadísticos variados, desarrollaron una escala pronóstica que permite clasificar a los pacientes según el riesgo de muerte a los 30 días del diagnóstico (clase de riesgo de Fine o PSI –*Pneumonia Severity Index*-). Ningún factor aislado es capaz de predecir la mortalidad con una suficiente sensibilidad y especificidad, por lo que esta escala combina 20 variables con una asignación de puntos que permite dividir a los pacientes con NAC en 5 categorías en función del riesgo de mortalidad a corto plazo. Estas variables incluyen edad, sexo, comorbilidades, signos vitales, alteraciones analíticas y radiológicas. Las clases de Fine I-III corresponden a pacientes con NAC leve (bajo riesgo de mortalidad), la clase IV a pacientes con riesgo intermedio y la clase V a pacientes con elevado riesgo de mortalidad. La **Tabla 3** resume las variables, puntuaciones y riesgo de mortalidad de las clases de Fine. La SEPAR recomienda tratamiento ambulatorio en las NAC clases I-II, salvo que exista insuficiencia respiratoria ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg o saturación de oxígeno $< 90\%$), incapacidad para realizar el tratamiento oral o factores sociales o psiquiátricos que hagan dudar del cumplimiento terapéutico. La observación en unidades de corta estancia está indicada en la NAC clase III y el ingreso hospitalario en las clases IV-V⁶.

1.6.1.2. ESCALA CURB-65

La BTS también desarrolló una escala pronóstica usando solamente 5 variables, es la denominada CURB-65, acrónimo de **C**onfusion (confusión), **U**rea (urea), **R**espiratory rate (frecuencia respiratoria), **B**lood pressure (presión arterial) y **a**ge ≥ 65 years (edad ≥ 65 años)⁴⁷. La puntuación final se obtiene de sumar un punto por cada variable consiguiendo un rango entre 0 y 5 puntos.

Puntuaciones de 0 o 1 tienen un bajo riesgo de mortalidad, la puntuación de 2 se asocia con un riesgo intermedio y puntuaciones de 3 a 5 tienen un alto riesgo de mortalidad. Tanto la BTS como la SEPAR recomiendan ingreso hospitalario cuando la puntuación obtenida es mayor de 1, sobre todo si existen otros factores de gravedad como hipoxemia o afectación multilobar en la radiografía de tórax².

⁶. La **Tabla 4** resume las variables, puntuación y riesgo de mortalidad de esta escala.

Tabla 3. Escala de Fine (PSI) para estratificar el riesgo de la NAC

Características del paciente	Puntuación	
Factores demográficos		
Edad en hombres	Número de años	
Edad en mujeres	Número de años - 10	
Asilo o residencia	+ 10	
Comorbilidades		
Neoplasia	+30	
Enfermedad hepática	+20	
Enfermedad cardíaca congestiva	+10	
Enfermedad cerebrovascular	+10	
Enfermedad renal	+10	
Hallazgos del examen físico		
Estado mental alterado	+20	
Frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm	+20	
Presión arterial sistólica < 90 mmHg	+20	
Temperatura $< 35^{\circ}\text{C}$ o $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+15	
Frecuencia cardíaca ≥ 125 lpm	+10	
Datos de laboratorio y radiología		
pH arterial $< 7,35$	+30	
BUN ≥ 30 mg/dl	+20	
Sodio < 130 nmol/dL	+20	
Glucosa ≥ 250 mg/dL	+10	
Hematocrito $< 30\%$	+10	
PaO ₂ < 60 mmHg	+10	
Derrame pleural	+10	
Clase de riesgo de Fine	Puntuación	Riesgo de mortalidad
Clase I	< 50 años sin comorbilidad	0,1%
Clase II	< 70	0,6%
Clase III	71-90	0,9-2,8%
Clase IV	91-130	8,2-9,3%
Clase V	> 130	27-29,2%

Modificado de Fine et al²³.

Tabla 4. Escala CURB-65 para estratificar el riesgo de la NAC

Características del pacientes	Puntuación	
Confusión	1	
Urea sérica >7 mmol/L (42 mg/dl)	1	
Frecuencia respiratoria >30 rpm	1	
Presión arterial sistólica < 90 mmHg o	1	
Presión arterial diastólica ≤ 60 mmHg		
Edad ≥ 65 años	1	
Clase de riesgo	Puntuación	Riesgo de mortalidad
Riesgo bajo	0 o 1	1,5%
Riesgo intermedio	2	9,2%
Riesgo alto	3 a 5	22%

Modificada de Lim et al⁴⁷.

1.6.1.3. LIMITACIONES DE LAS ESCALAS PRONÓSTICAS

La principal limitación de la escala de Fine es que penaliza mucho la edad, pudiendo infravalorar el riesgo en pacientes jóvenes sin comorbilidades. Su utilidad queda reservada a los servicios de urgencias hospitalarios porque requiere para su cálculo conocer variables analíticas que normalmente sólo están disponibles en el ambiente hospitalario. Además algunos autores consideran que su uso es complejo porque analiza 20 variables con distintas puntuaciones lo que hace que sea difícil de memorizar⁶; no obstante, en la era de la informática en países desarrollados este hecho no debería ser una limitación.

En cuanto al CURB-65, no ha sido tan ampliamente validado como la escala PSI limitando su uso sobre todo en pacientes mayores de 65 años, no tiene en cuenta la oxigenación del paciente que puede ser por sí mismo criterio

de ingreso hospitalario⁶, su implantación no ha demostrado una mejoría en los resultados¹ y no todos los estudios que han comparado ambas escalas han demostrado que el CURB-65 sea tan buen predictor de mortalidad como la escala de Fine⁴⁸.

Además, ninguno de estos índices pronósticos tiene en cuenta factores sociales que pueden hacer que fracase el tratamiento ambulatorio como en el nivel económico o cultural del paciente, el estado cognitivo, su apoyo familiar, la adicción a drogas por vía parenteral o la tolerancia a la ingesta oral.

Por otra parte, estas escalas no están validadas para predecir ingreso en UCI, aspecto a tener en cuenta por los clínicos a la hora de tomar decisiones en urgencias. Por este motivo se han propuesto otras escalas dirigidas a valorar el ingreso en estas unidades si el paciente cumple una serie de criterios. La escala propuesta por la ATS/IDSA incluye 2 criterios mayores (necesidad de ventilación mecánica y shock séptico con necesidad de fármacos vasopresores) y 9 criterios menores (frecuencia respiratoria [FR] > 30 rpm, PaO₂/FiO₂ < 250 mmHg, infiltrado multilobar en la radiografía de tórax, confusión/desorientación, urea > 45 mg/dL, trombopenia [plaquetas < 100.000/mL], leucopenia [leucocitos < 4.000 células/mL], hipotermia [T^a<36°C] e hipotensión que requiere fluidoterapia agresiva). La presencia de 1 criterio mayor o al menos 3 criterios menores recomienda el ingreso del paciente en UCI¹. Otras escalas propuestas, como la SMART-COP⁴⁹ y la propuesta por España et al.⁵⁰ para predecir NAC grave (SCAP), son útiles para identificar precozmente pacientes que van a requerir soporte ventilatorio, hemodinámico y/o ingreso en UCI, pero aún precisan ser validadas.

Finalmente, las dos escalas de gravedad más en uso (PSI y CURB-65) fueron publicadas hace más de 10 años. En este periodo se han realizado numerosos estudios que han demostrado el potencial pronóstico de distintos biomarcadores de respuesta inflamatoria en pacientes con NAC. Estos nuevos biomarcadores no están incluidos en las ya clásicas escalas PSI y CURB-65.

Por todo ello, las escalas pronósticas de gravedad son un arma complementaria y no sustitutiva del juicio clínico de un médico experimentado, que es, en definitiva, el que permite individualizar cada caso y asociar a las rígidas escalas circunstancias adicionales personales y sociales del paciente con NAC^{1, 2, 6}.

1.6.2. TÉCNICAS PARA DETERMINAR LA ETIOLOGÍA

El diagnóstico microbiológico precoz y fiable es esencial para instaurar el tratamiento antimicrobiano específico. El tratamiento etiológico específico mejora la respuesta del paciente, disminuye el coste de la atención, el riesgo de infecciones nosocomiales asociadas al uso de antibioterapia de amplio espectro como la infección por *Clostridium difficile* y el potencial desarrollo de resistencias bacterianas². Por este motivo, en pacientes con NAC grave que requiere hospitalización hay que tratar de identificar el agente causal. Para ello disponemos de distintas técnicas diagnósticas:

1.6.2.1. HEMOCULTIVOS

En la actualidad se recomienda extraer hemocultivos mediante venopunción aséptica, en 2 extracciones diferentes, en casos de NAC grave que requiere ingreso hospitalario y se deben repetir si fracasa el tratamiento empírico o progresa la neumonía. A pesar de esta indicación, los hemocultivos son

positivos en menos de 20% de los casos, por lo que en pacientes inmunocompetentes su utilidad es limitada⁵¹. Sin embargo, en pacientes con enfermedades crónicas, alcoholismo, asplenia o infección por el VIH la incidencia de bacteriemia es más elevada aumentando su rentabilidad.

1.6.2.2. LIQUIDO PLEURAL

Se recomienda toracocentesis y cultivo aerobio y anaerobio del líquido obtenido cuando existe derrame pleural. Además de identificar la etiología, la toracocentesis permite diagnosticar o descartar empiema pleural, uno de los factores asociados con mala evolución de la NAC que requiere un tratamiento específico⁵². El neumococo es la principal causa de derrame paraneumónico por lo que está indicada la determinación de antígenos e incluso técnicas de biología molecular para detectar *S. pneumoniae* en líquido pleural.

1.6.2.3. ESPUTO

Es difícil obtener muestras de esputo de suficiente calidad que no estén contaminadas por secreciones orales. En general, se recomienda la realización de tinción de GRAM y cultivo aerobio en esputo reciente de muestras adecuadas y previo al inicio de tratamiento antibiótico en todas las NAC hospitalizadas, en especial si se sospecha un microorganismo resistente o poco común⁶.

1.6.2.4. MUESTRAS OBTENIDAS MEDIANTE TÉCNICAS INVASIVAS

Se recomienda su obtención en la neumonía nosocomial, neumonía en pacientes inmunodeprimidos y NAC grave o con fracaso terapéutico. Se considera que el lavado broncoalveolar (BAL) mediante broncoscopia con cultivo de muestras obtenidas tiene una elevada sensibilidad, mientras que el cepillado bronquial proporciona una mayor especificidad. En casos seleccionados se

puede realizar biopsia transbronquial evitando técnicas más invasivas como punción-aspiración con aguja transtorácica, que se reserva para los cuadros más graves en los que no se ha podido hacer el diagnóstico etiológico⁶.

1.6.2.5. ORINA

Las pruebas de antigenuria permiten detectar la excreción renal de antígenos microbianos en infección por *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*. La inmunocromatografía identifica el polisacárido C del neumococo con una sensibilidad del 80%, teniendo en cuenta que debe considerarse la persistencia de excreción de antígeno urinario en neumonías previas o exacerbaciones de EPOC^{53, 54}. La antigenuria de Legionella es el método diagnóstico de referencia presentando una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100%, siendo de obligada determinación si existe un contexto clínico-epidemiológico que sugiera el diagnóstico, en casos de neumonías graves y en aquellos casos en los que la enfermedad no responde a tratamiento inicial con antibióticos betalactámicos⁵⁵.

1.6.2.6. SEROLOGÍA

Las serologías permiten el diagnóstico de *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* si se detecta título elevado de anticuerpos IgM en suero en la fase aguda o seroconversión del título de anticuerpos IgG en suero en la fase de convalecencia. El uso de estas técnicas es controvertido ya que la demora en los resultados disminuye la utilidad clínica y no tienen suficiente sensibilidad ni especificidad⁵⁶. Actualmente se recomienda su determinación en situaciones epidemiológicas concretas, como en el caso de sospecha de infección por *Coxiella burnetii* (fiebre Q), *Francisella tularensis* (tularemia) o *L. pneumophila*

en el que no se haya podido establecer el diagnóstico por otras técnicas (antígeno urinario o esputo y cultivo en medio específico)⁶.

1.6.2.7. TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Las técnicas de biología molecular estarían recomendadas en aquellas neumonías graves en las que no se ha logrado conocer la etiología con las técnicas habituales y en centros con infraestructura y experiencia necesaria⁶. La detección de ácido desoxirribonucleico (ADN) por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa permite identificar *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* en aspirado nasofaríngeo con una rentabilidad superior a la serología o los cultivos de esputo. Técnicas rápidas de inmunofluorescencia o inmunocromatografía permiten la detección de virus respiratorios, incluyendo el virus influenza, en aspirado nasofaríngeo. Su determinación se recomienda en periodos epidémicos. Las técnicas de biología molecular además de tener una mayor sensibilidad permiten la identificación del subtipo, como influenza A. La técnica de reacción en cadena de la polimerasa para detección de neumococo es de utilidad en líquido pleural pero en sangre su sensibilidad es muy baja¹.

La **Tabla 5** resume las técnicas microbiológicas recomendadas en función de la situación del paciente.

Tabla 5. Técnicas microbiológicas recomendadas en pacientes con NAC

NAC tratada ambulatoriamente	<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda estudio etiológico salvo sospecha epidemiológica de patógenos infrecuentes
NAC tratada en el hospital	<ul style="list-style-type: none"> Hemocultivos (aerobios y anaerobios) Líquido pleural (GRAM, cultivo aerobios y anaerobios, valorar detección de antígeno y técnica de reacción en cadena de la polimerasa) Detección de antígeno de Legionella y neumococo en orina Espudo de buena calidad (GRAM y cultivo) Aspirado nasofaríngeo si sospecha de virus de la gripe con indicación de tratamiento
NAC tratada en UCI	<ul style="list-style-type: none"> Hemocultivos (aerobios y anaerobios) Líquido pleural (GRAM, cultivo aerobios y anaerobios, valorar detección de antígeno y técnica de reacción en cadena de la polimerasa) Detección de antígeno de Legionella y neumococo en orina Muestra respiratoria: aspirado traqueal, LBA, catéter telescópico (GRAM y cultivo, valorar detección de antígeno y técnica de reacción en cadena de la polimerasa) Aspirado nasofaríngeo si sospecha de virus de la gripe con indicación de tratamiento
NAC que no responde a tratamiento o sospecha clínica o epidemiológica de patógenos infrecuentes	<ul style="list-style-type: none"> Tinción de Ziehl-Neelsen, cultivo de micobacterias en muestras respiratorias y líquido pleural (valorar pruebas de biología molecular) Cultivo micológico y actinomicetales. Tinciones de Giemsa y de Kinyoun Nuevos hemocultivos Nueva muestra respiratoria (aspirado traqueal, LBA, catéter telescópico) para cultivos convencionales y especiales Serologías según sospecha clínica Técnicas de biología molecular según sospecha clínica (neumococo si la muestra se ha obtenido después del inicio de antibiótico, micobacterias, virus respiratorios)

Modificada de Menéndez et al⁶.

1.6.3. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

El tratamiento inicial de la NAC es empírico y la elección del mismo depende de: la distribución de microorganismos más frecuentes y sus patrones locales de susceptibilidad a antibióticos, la gravedad de la neumonía y los factores de riesgo que tenga el paciente.

La antibioterapia empírica recomendada en las guías norteamericanas difiere sustancialmente de la recomendada en guías europeas^{1, 57}. En España, la SEPAR publicó en 2010 una normativa de manejo diagnóstico terapéutico de la NAC que sigue vigente en la actualidad. La **Tabla 6** resume el tratamiento empírico recomendado.

La primera dosis de tratamiento antibiótico debe administrarse en urgencias, pero este tema no está exento de controversia. Dos trabajos concluyeron que iniciar la antibioterapia en las primeras 4-8 horas de la llegada al servicio de urgencias hospitalario disminuía la mortalidad^{58, 59}, sin embargo, esfuerzos por reducir el tiempo transcurrido hasta la primera dosis de antibiótico en los servicios de urgencias han aumentado el uso inadecuado de estos tratamientos en pacientes sin confirmación final de NAC, incrementando con ello complicaciones como la colitis por *Clostridium difficile* sin encontrar la reducción de la mortalidad esperada^{60, 61}. Por este motivo la IDSA recomienda administrar la primera dosis de antibiótico en el momento en que el diagnóstico es confirmado, salvo en situaciones de shock, en dónde se ha demostrado que por cada hora que se demora el inicio del tratamiento la supervivencia desciende un 8%⁶². Por su parte la SEPAR y la BTS recomiendan iniciar el tratamiento

antibiótico en urgencias, antes de que el paciente sea dado de alta o ingresado^{2, 6}.

La duración del tratamiento antibiótico es de 5 a 7 días, recomendando prolongar el mismo en determinadas situaciones: persistencia de fiebre más de 72 horas, persistencia de más de un criterio de inestabilidad clínica [frecuencia cardíaca (FC) ≥ 100 lpm, frecuencia respiratoria (FR) ≥ 24 rpm, presión arterial sistólica (PAS) ≤ 90 mmHg, saturación arterial de oxígeno (SO₂) o presión arterial de oxígeno (PaO₂) $\leq 90\%$ o 60 mmHg respectivamente, intolerancia oral o deterioro del nivel de consciencia], cobertura inicial inapropiada o aparición de complicaciones extrapulmonares.

Tabla 6. Tratamiento antibiótico empírico en la NAC

NAC tratada ambulatoriamente	
<ul style="list-style-type: none"> • Moxifloxacino o levofloxacino: 5-7 días • Amoxicilina o amoxicilina/clavulánico o cefditoren (7 días)+ macrólidos (azitromicina 3-5 días o claritromicina 7 días) • Todos vía oral 	
NAC tratada en el hospital	
<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) o amoxicilina/clavulánico + macrólidos (azitromicina o claritromicina) • Levofloxacino en monoterapia • Inicio de tratamiento por vía intravenosa salvo el levofloxacino que puede iniciarse vía oral • Duración de tratamiento 7-10 días 	
NAC tratada en UCI	
<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporinas no antipseudomonas a dosis altas (ceftriaxona 2 gr/24 horas , cefotaxima 2 gr/6-8 horas) + macrólido (azitromicina 500 mg/d o claritromicina 500 mg/12 horas) o levofloxacino (500 mg/12 horas) • Todos por vía intravenosa • Duración del tratamiento 7-14 días 	
Situaciones especiales (en función de factores de riesgo del paciente)	
Sospecha de aspiración	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina/clavulánico 2 gr/8 horas vía intravenosa o moxifloxacino, ertapenem o clindamicina • Duración de tratamiento 14 días
Sospecha de <i>P. aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacilina-tazobactam o cefepima o carbapenem (imipenem o meropenem) vía intravenosa + ciprofloxacino intravenoso (400 mg/8 horas) o levofloxacino (500 mg/12 horas) o bien aminoglucósido por vía intravenosa (tobramicina o amikacina) • Duración del tratamiento 14 días

Modificada de Menéndez et al⁶.

1.7. PAPEL DE LOS BIOMARCADORES EN LA NAC

Decidir la ubicación más adecuada del paciente una vez que es diagnosticado de NAC es quizá la decisión más importante que se debe tomar en los servicios de urgencias hospitalarios, ya que de ella dependerá la pauta de tratamiento empírico, la intensidad de las pruebas complementarias solicitadas para el diagnóstico etiológico y con todo ello el consumo de recursos, que se multiplica en pacientes con hospitalizaciones innecesarias. Las guías de práctica clínica recomiendan apoyar esa decisión en base a escalas pronósticas de gravedad que han sido ampliamente validadas pero que, como se ha mencionado anteriormente, no están exentas de limitaciones.

Se define biomarcador como aquella molécula medible en muestras biológicas de forma objetiva cuyos niveles son indicadores de que un proceso es normal o patológico.⁶³ Aunque el biomarcador de infección e inflamación ideal no existe debería intentar cumplir 3 características: por una parte, debe permitir el diagnóstico precoz (antes de que aparezcan signos de infección grave como hipotensión arterial o lactacidemia). Por otra parte, debe estratificar el riesgo del paciente en función de la gravedad, detectando aquellos casos de enfermedad grave con una alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) y descartando los casos de mala evolución con una alta especificidad y valor predictivo negativo (VPN)⁶⁴ y finalmente, debe permitir monitorizar la evolución de la enfermedad.

Se han encontrado 178 biomarcadores diferentes en más de 3.000 estudios, la mayoría de ellos con el objetivo de evaluar su capacidad pronóstica en pacientes sépticos⁶⁵. En los últimos años, como ayuda adicional a las escalas

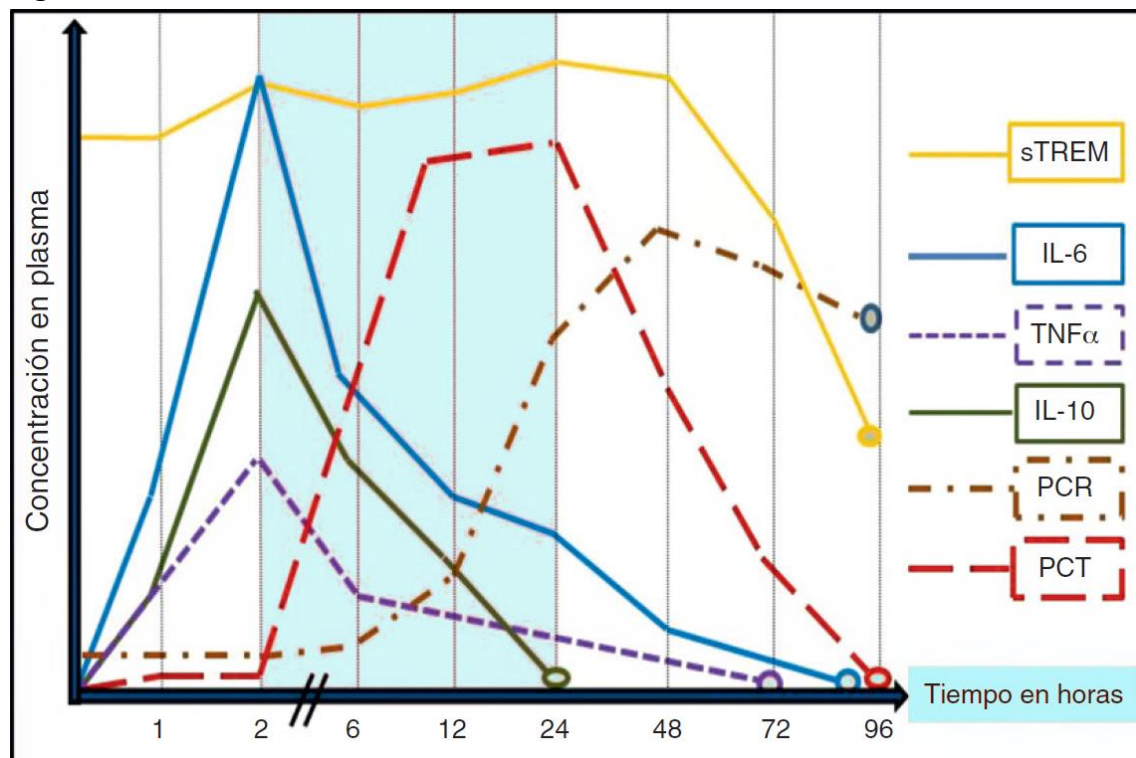
pronósticas se ha estudiado el papel de los biomarcadores en pacientes con NAC y su utilidad en los servicios de urgencias hospitalarios. La proteína C reactiva (PCR), las interleucinas 6 y 8 (IL6 e IL8), el factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$), el péptido precursor de endotelina 1 (proE1), la coceptina, el dímero D, el propéptido natriurético atrial (proANP) y el “*soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1*” (sTREM-1) se han relacionado con el desarrollo de sepsis grave y shock séptico, pero entre ellos destacan la procalcitonina (PCT) y la adrenomedulina (ADM) por su capacidad pronóstica⁶⁴. La **Figura 2** muestra la cinética de distintos biomarcadores tras infundir en sangre sustancias contaminadas con bacterias. La PCR se eleva tras 12 horas de la agresión bacteriana y sigue elevada durante varios días a pesar de haber remitido el proceso infeccioso. Esta circunstancia hace que carezca de utilidad en infecciones muy precoces, no es buen marcador evolutivo y además es muy inespecífico^{64, 66}. El sTREM-1 se relaciona con la gravedad y la mortalidad, pero el potencial predictivo es inferior a otros biomarcadores y carece de utilidad en ancianos e inmunodeprimidos por lo que su uso es controvertido⁶⁶. El $\text{TNF}\alpha$ y las IL-6, IL-8, IL-10 tienen una rápida respuesta y alcanzan su máximo nivel a las 2-3 horas de la agresión bacteriana, se han relacionado con la gravedad de la sepsis y la mortalidad siendo sobre todo útiles en niños y en pacientes neutropénicos, sin embargo, tienen una vida media muy corta por lo que su utilidad en los servicios de urgencias es limitada^{65, 67}. La endotelina-1 (ET-1) se ha correlacionado con la escala SOFA⁶⁸ (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) y en pacientes con NAC se asocia a la gravedad, el ingreso en UCI y la mortalidad a los 28 días⁶⁹. El dímero D y la coceptina se han relacionado con la escala APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)⁷⁰ y

la mortalidad a los 28 días⁷¹⁻⁷³. El proANP también se ha relacionado con la mortalidad a 28 días en pacientes con shock séptico y disfunción miocárdica⁷⁴. El lactato es el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, teniendo un alto valor pronóstico y siendo de utilidad en el manejo de pacientes sépticos pero es muy inespecífico⁷⁵.

La procalcitonina (PCT) es el péptido precursor de la calcitonina, codificado por el gen CALC-I y sintetizado fundamentalmente en la glándula tiroides y en las células neuroendocrinas del pulmón. En condiciones fisiológicas sus niveles son prácticamente indetectables en plasma (inferiores a 0,05 µg/L)⁷⁶; sin embargo, ante estímulos bacterianos, el gen CALC-I se sobreexpresa en tejidos extratiroides aumentando la síntesis de PCT precozmente (a las 4-6 horas del estímulo bacteriano, con pico máximo a las 12 horas y vida media de 20-36 horas) como se observa en la **Figura 2**. Esta particular cinética hace que el uso de la PCT sea especialmente útil en los servicios de urgencias hospitalarios donde la mayoría de pacientes con una infección grave consultan tras 6-48 horas del inicio de la sintomatología⁷⁷. Los niveles de PCT se relacionan con la carga bacteriana, teniendo gran capacidad diagnóstica y pronóstica de sepsis, sepsis grave, shock séptico y fracaso multiorgánico⁷⁸ y manteniendo esta capacidad predictiva en pacientes con insuficiencia renal, cirrosis, enfermedades autoinmunes, pacientes oncohematológicos, neutropénicos o ancianos⁶⁴. La PCT es el biomarcador con mayor capacidad diagnóstica de infección bacteriana sobre infección vírica u otras causas no infecciosas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)^{79, 80}. Además, la determinación seriada de los niveles de PCT con ascenso o descenso del 30-50% de su valor inicial es muy significativo de progresión o resolución de la enfermedad⁸¹. Este hecho es de

utilidad para guiar la antibioterapia que recibe el paciente, permitiendo realizar tratamientos recortados y disminuyendo así los efectos adversos, la estancia hospitalaria y el desarrollo de resistencias bacterianas⁸². En pacientes con NAC la PCT es muy sensible y específica para predecir infección bacteriana⁸³, bacteriemia⁸⁴, evolución a sepsis grave y shock séptico⁸⁵ y mortalidad^{86, 87} y ha demostrado ser mejor marcador pronóstico que la PCR, la IL-6 o la IL-8⁶⁴.

Figura 2. Cinética de los biomarcadores de infección e inflamación



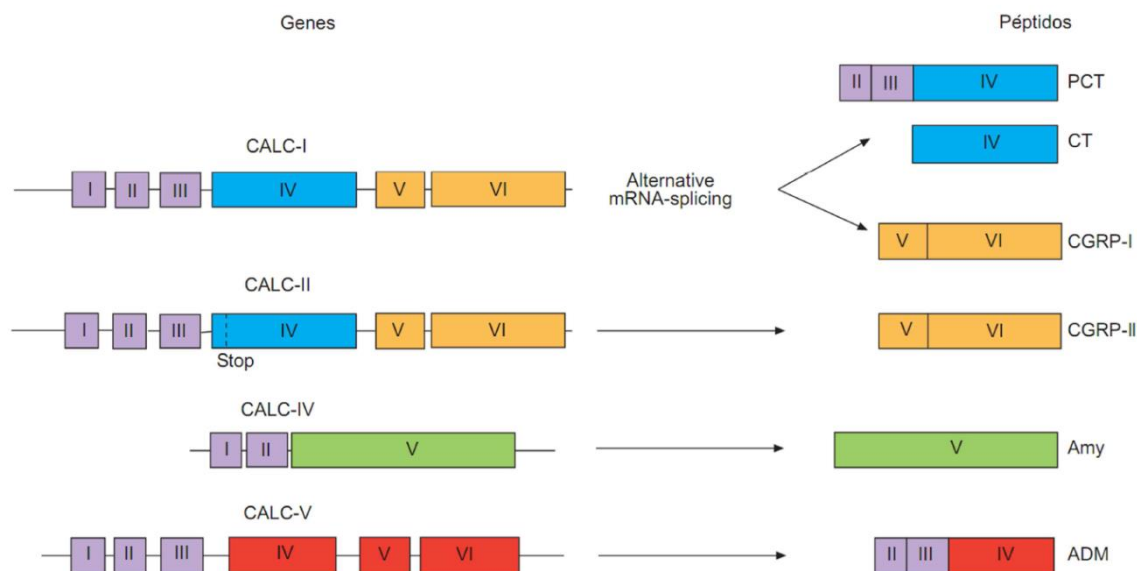
Adaptada de: Reinhart et al.⁸⁸, Meisner⁸⁹ y Knapp et al.⁹⁰ por Julian-Jiménez et al.⁶⁴.

1.8. ADRENOMEDULINA

1.8.1. ESTRUCTURA DE LA MOLÉCULA

La adrenomedulina (ADM) fue aislada en 1993 a partir de extractos del feocromocitoma humano. Inicialmente se pensó que era producida exclusivamente por la médula adrenal por lo que se la denominó adrenomedulina. Es un péptido de 52 aminoácidos con un puente disulfuro (Cys16-Cys21) que forma un anillo de 6 residuos de aminoácidos y una tirosina amidada C-terminal⁹¹. Forma parte de la superfamilia de los péptidos de la calcitonina formada por la calcitonina (CT), el CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) I y II, la amilina (Amy) además de la ADM y sus péptidos precursores⁹². Estos péptidos comparten un gen común (gen CALC) por lo que su estructura es similar (**Figura 3**).

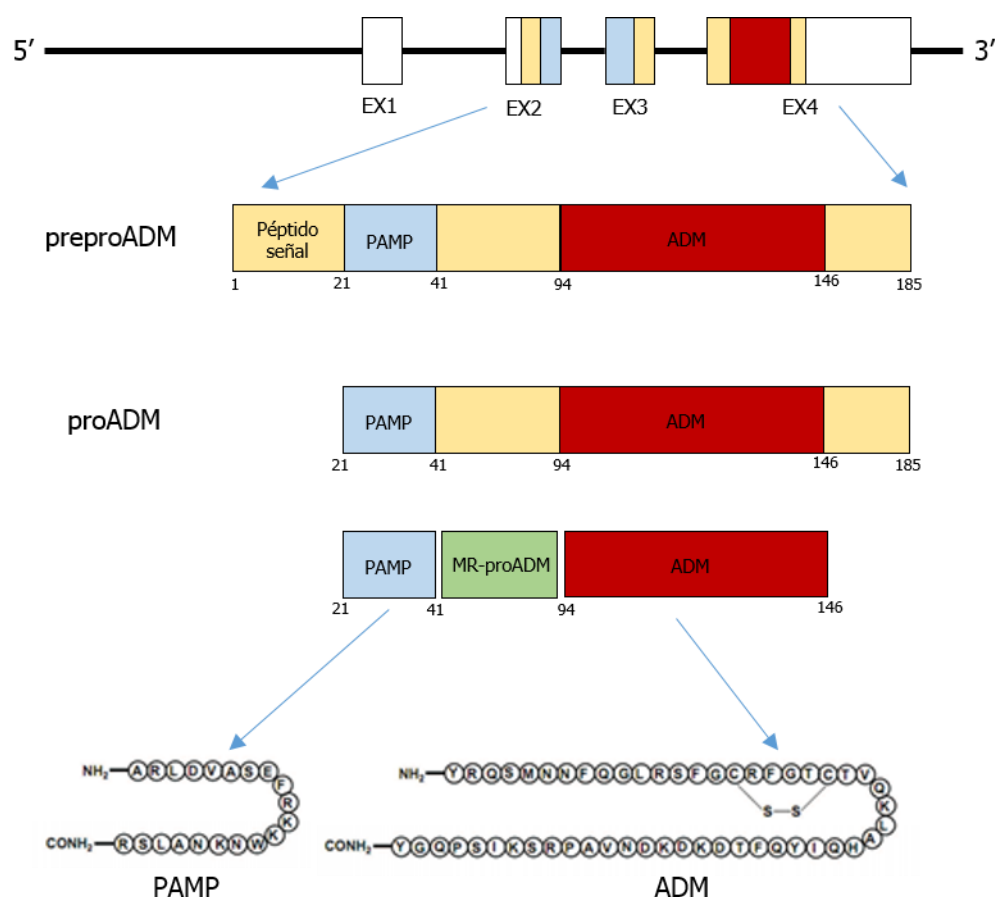
Figura 3. Genes CALC y superfamilia de péptidos de calcitonina



Adaptado de Christ-Crain et al, 2007⁹²

El gen de la adrenomedulina se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11, se compone de 4 exones y 3 intrones, siendo el cuarto exón el responsable de codificar la forma madura de la ADM. El precursor de la ADM humana (preproADM) tiene 185 aminoácidos y mediante su escisión genera un péptido de 164 aminoácidos conocido como proadrenomedulina (proADM). La proADM a su vez genera 2 péptidos activos, la ADM y el péptido N-terminal de proadrenomedulina (PAMP) y una región medial sin actividad biológica conocida como la región medial de la proADM (MR-proADM)⁹³, **Figura 4**.

Figura 4. Gen de la adrenomedulina, moléculas precursoras y estructura de los péptidos activos PAMP y ADM



Modificado de Hinson *et al.*⁹⁴ y Eto *et al.*⁹⁵

1.8.2. SÍNTESIS Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ADM

A diferencia de lo que se pensó inicialmente, el gen de la ADM se expresa en múltiples tejidos, incluyendo glándulas suprarrenales, tejido pulmonar, células glomerulares y mesangiales del riñón, células miocárdicas, tejido adiposo, células de los islotes pancreáticos, neuronales y principalmente en células endoteliales y células musculares lisas vasculares⁹⁴. Su síntesis es estimulada por diversas citoquinas inflamatorias ($\text{TNF}\alpha$, $\text{TNF}\beta$, IL-1), toxinas bacterianas como el lipopolisacárido (LPS), hormonas circulantes (mineralo y glucocorticoides, hormonas tiroideas, angiotensina II, noradrenalina, ET-1 y bradicinina), distintos factores de crecimiento y situaciones de estrés oxidativo⁹⁶. La ADM tiene concentraciones picomolares en plasma circulante, el rango de valores normales es de 1 a 10 ng/mL encontrándose la mayoría de valores entre 2 y 3,5 ng/mL^{94, 97} y es metabolizada rápidamente, presentando una vida media aproximada de 22 minutos. La circulación pulmonar es la principal fuente de la aclaramiento de la molécula, mediante su unión a receptores de aclaramiento y por degradación enzimática directa⁹⁸⁻¹⁰¹. También se ha descrito metabolismo renal de la ADM¹⁰².

Para llevar a cabo sus acciones biológicas, la ADM se une selectivamente a un receptor específico, similar a receptor de CGRP, que consta de 7 dominios transmembrana. Su acción depende de cambios moleculares accesorios debidos a la acción de proteínas modificadoras de la actividad del receptor (RAMP) 1 o 2. La unión ADM-receptor activa segundos mensajeros que varían en función de la estirpe celular; por ejemplo, el efecto vasodilatador del péptido se debe al menos a 2 mecanismos, un efecto directo mediado por el incremento de AMP cíclico sobre las células musculares lisas vasculares que produce

vasodilatación directa y otro mediado por la adenilciclase o la fosfodiesterasa C, que aumentan los niveles de calcio citoplasmático lo que a su vez activa la óxido nítrico sintasa aumentando los niveles de óxido nítrico producido por células endoteliales¹⁰³.

1.8.3. EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA ADM

Aunque inicialmente la adrenomedulina fue descrita como un péptido vasodilatador y natriurético, pronto se descubrió su acción sistémica, actuando a nivel autocrino, paracrino y como hormona a distancia en función de sus niveles plasmáticos, teniendo efectos en múltiples órganos y actuando sobre distintas estirpes celulares.

1.8.3.1. EFECTOS CARDIOVASCULARES

La administración intravenosa de ADM produce una marcada y prolongada hipotensión y en función de la dosis administrada, aumenta la frecuencia cardíaca, el índice cardíaco y la natriuresis^{104, 105}. Estos efectos se deben a la vasodilatación directa de la fibra muscular lisa endotelial, la inhibición de la secreción de endotelina y el aumento de la síntesis endotelial de óxido nítrico. A nivel cardíaco la ADM aumenta la contractilidad de ventrículo izquierdo e inhibe la hipertrofia de los cardiomiocitos⁹⁶.

1.8.3.2. EFECTOS RENALES

En perros, la infusión intrarrenal de ADM aumenta el flujo sanguíneo renal, la diuresis y la excreción urinaria de sodio y potasio sin cambios en la presión arterial sistémica, sin embargo, parece que en humanos el umbral para los efectos renales de la ADM es superior que para los efectos vasculares, por lo

que se considera que la ADM tiene un efecto autocrino o paracrino a nivel renal. También se ha descrito aumento de la producción de renina plasmática e inhibición de la proliferación mesangial¹⁰⁶. En humanos los niveles de ADM en orina son muy superiores a los plasmáticos, lo que sugiere que el riñón sea uno de los lugares principales de producción y eliminación de la molécula¹⁰².

1.8.3.3. EFFECTOS NEUROENDOCRINOS

En estudios en animales la ADM aumenta los niveles de renina por acción directa, sin embargo esto no se ha confirmado en humanos, donde se ha observado que la ADM inhibe la secreción de aldosterona estimulada por angiotensina II (hecho importante en pacientes con insuficiencia cardíaca) pero no la secreción basal de aldosterona o la estimulada por ACTH. A nivel de la hipófisis anterior inhibe la liberación de ACTH. Estudios en animales han demostrado que la ADM inhibe la producción de ET-1 en células musculares lisas vasculares. Con respecto al péptido natriurético atrial (ANP) se ha observado que la ADM inhibe su síntesis por los cardiomiocitos y por otra parte la infusión de ANP en humanos produce aumento de los niveles de ADM atribuyéndose a este hecho los efectos hipotensores y diuréticos. A nivel de sistema nervioso central participa en la regulación del balance hidroelectrolítico inhibiendo el apetito por el agua y la sal y en contra de sus efectos a nivel periférico aumenta la presión arterial⁹⁶.

1.8.3.4. EFFECTOS PULMONARES

A nivel pulmonar la ADM es un potente vasodilatador^{107, 108}, aumenta el flujo sanguíneo pulmonar, inhibe el remodelado vascular, produce broncodilatación y tiene efecto antiinflamatorio⁹⁴.

1.8.3.5. OTROS EFECTOS

La adrenomedulina tiene propiedades antimicrobianas, inhibe el crecimiento de bacterias tanto GRAM positivas como negativas en piel, mucosa oral, tracto respiratorio y digestivo¹⁰⁹. También tiene propiedades inmunomoduladoras, se sintetiza en monocitos y macrófagos, inhibiendo numerosas citoquinas inflamatorias y reduciendo la permeabilidad endotelial. La ADM estimula la proliferación de fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, osteoblastos y determinadas células tumorales, siendo un importante factor de crecimiento; sin embargo inhibe el crecimiento de otras estirpes celulares como las células musculares lisas vasculares, mesangiales y células gliales¹⁰⁶.

1.8.4. IMPLICACIONES CLÍNICAS

Se ha descrito elevación de los niveles plasmáticos de ADM causado por distintas situaciones patológicas.

En hipertensos los niveles de ADM son mayores que en controles sanos y estos se relacionan con la gravedad de la hipertensión arterial. Se piensa que el aumento del péptido obedece a la necesidad de contrarrestar el aumento de presión arterial^{110, 111}. En insuficiencia cardíaca también se elevan los niveles de ADM y esta elevación aumenta con la gravedad de la enfermedad, correlacionándose con la presión arterial pulmonar, la presión capilar pulmonar

de enclavamiento e inversamente con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. También se han correlacionado con los niveles de otros marcadores de daño cardíaco como el péptido natriurético tipo B (BNP) y la actividad de renina plasmática. Todo ello sugiere que la adrenomedulina juega un papel en la regulación de la circulación y la volemia en situaciones de insuficiencia cardíaca congestiva^{96, 112, 113}. En pacientes con infarto agudo de miocardio los niveles de ADM aumentan precozmente, se mantienen elevados durante aproximadamente 3 semanas y se relacionan en la fase precoz con la frecuencia cardíaca y la presión arterial pulmonar¹¹⁴. En pacientes con insuficiencia renal crónica los niveles de ADM están aumentados, correlacionándose con los niveles de creatinina circulantes¹¹⁵. La **Tabla 7** enumera distintas patologías en las que se ha descrito elevación de niveles de ADM.

Tabla 7. Patologías asociadas con elevación de niveles plasmáticos de ADM

Órganos y sistemas	Patología
Sistema cardiovascular	Hipertensión arterial esencial y maligna
	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Infarto agudo de miocardio
	Enfermedad cerebrovascular
	Shock hemorrágico
	Hipertensión pulmonar
	Estenosis mitral
	Hemorragia subaracnoidea
Sistema respiratorio	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	Crisis asmática
Sistema endocrino	Diabetes tipo 1
	Diabetes tipo 2
	Insuficiencia adrenal primaria
	Tirotoxicosis (enfermedad de Graves)
	Hiperaldosteronismo primario
Sistema renal	Insuficiencia renal crónica
	Insuficiencia renal aguda
	Nefropatía IgA
	Glomerulonefritis
Tumores	Pulmonar
	Gastrointestinal
	Adenoma secretor de ACTH
Otros	Sepsis
	Síndrome de Raynaud
	Granulomatosis de Wegener

Modificado de Hinson et al.⁹⁴

De todas las patologías enumeradas anteriormente, quizá el shock séptico sea la enfermedad en la que se han descrito niveles de ADM más elevados. En situaciones de shock, la ADM actúa de forma local añadiéndose también un efecto como hormona a distancia responsable de la hipotensión refractaria característica de esta enfermedad^{116, 117}.

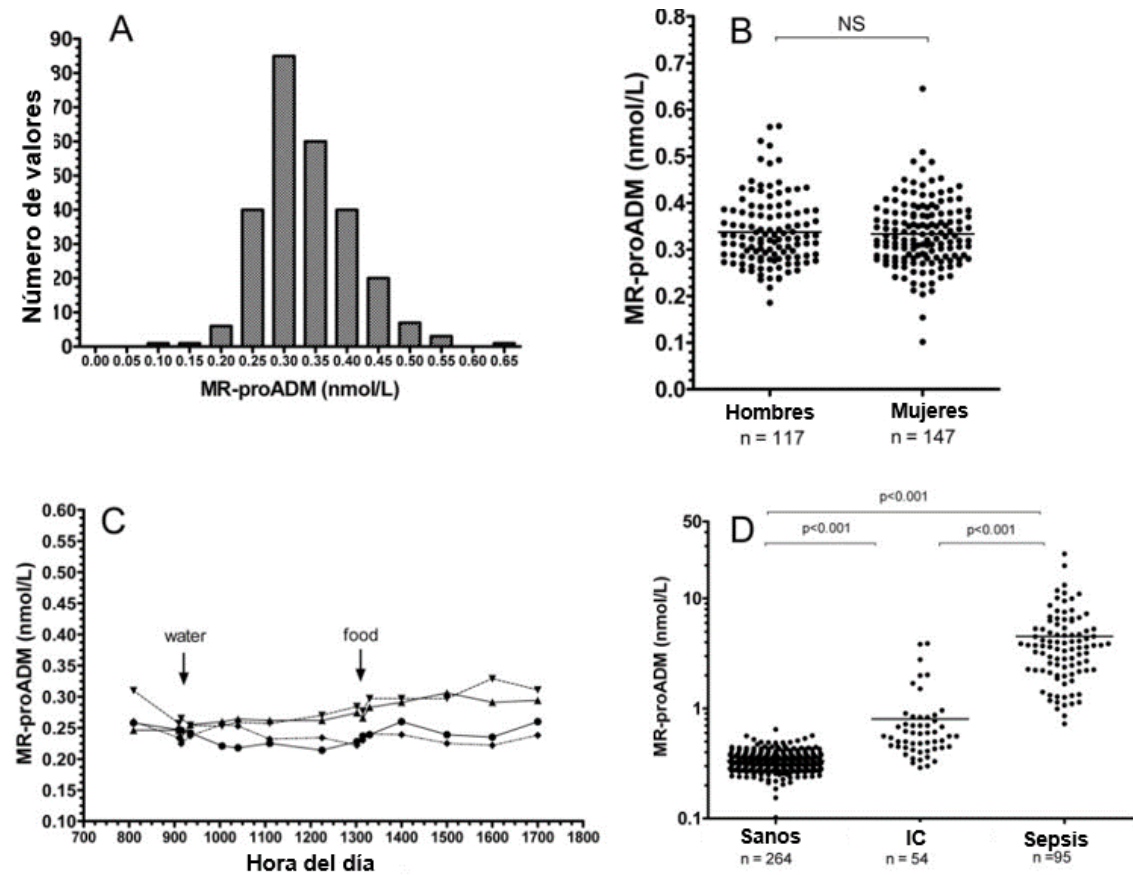
La elevación de la ADM en determinadas patologías y su correlación con la gravedad ha hecho que se considere como un posible biomarcador útil para el diagnóstico precoz y pronóstico de algunas patologías agudas; sin embargo, la dificultad para su determinación impide que su uso sea aplicable en la práctica. Esto se debe a distintas razones: por una parte, muchas de las acciones de la ADM son autocrinas o paracrinas, uniéndose a su receptor en la vecindad de dónde es producido. A nivel plasmático la mayoría de la ADM se encuentra unida a la proteína de unión de la ADM1 (ADMP-1) o factor H del complemento¹¹⁸ y además, la molécula tiene una vida media recortada, siendo aclarada rápidamente por la circulación pulmonar y renal¹¹⁹. Por otra parte, su determinación es sólo posible mediante radioinmunoensayo (RIA) que subestima los niveles plasmáticos de la ADM, requiere una muestra de al menos 4 ml y los resultados se demoran hasta 72 horas dificultando su uso como biomarcador en urgencias médicas¹²⁰.

En el año 2004, Struck et al. (119) identificaron otro péptido derivado de la proadrenomedulina, en concreto la región medial de la proADM que correspondía al péptido formado por los aminoácidos 45-92 de la molécula precursora (MR-proADM). Este péptido a diferencia de la ADM y el PAMP no tiene funciones biológicas conocidas¹²¹. Se secreta con una relación 1/1 con la ADM pero es más estable en plasma, manteniéndose durante 72 horas a

temperatura ambiente, 14 días a 4°C y 12 meses a -20°C. No se modifica por la hora de la determinación, ni el sexo y no precisa de ayuno. Además permite al menos 4 ciclos de congelación/descongelación¹²².

Al igual que la ADM, los niveles de la MR-proADM se elevan en situaciones patológicas como la isquemia miocárdica, la insuficiencia cardiaca, el tromboembolismo pulmonar, la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la neumonía o la sepsis¹²²⁻¹²⁸, pero al ser una molécula que se puede medir en plasma de forma más precisa, su utilidad como biomarcador es mayor que la de la ADM (**Figura 5**). En pacientes con infarto agudo de miocardio los niveles de MR-proADM se relacionan con la mortalidad y el desarrollo de insuficiencia cardiaca¹²⁹, en pacientes con insuficiencia cardiaca la MR-proADM ayuda a identificar alto riesgo de mortalidad a los 90 días y añade valor pronóstico al péptido natriurético tipo B (BNP), en sujetos con tromboembolismo pulmonar los niveles de MR-proADM se correlacionan con la gravedad y son predictores de mortalidad¹²⁵ y en pacientes con agudización de EPOC la MR-proADM es marcador de mortalidad tanto en fase estable como en las agudizaciones^{130, 131}. Con respecto a la sepsis la MR-proADM predice la gravedad y la mortalidad, correlacionándose con el nivel de severidad de la enfermedad y es una herramienta útil en la estratificación de riesgos del paciente^{128, 132-134}.

Figura 5. MR-proADM en individuos sanos y con patología



Modificado de Morgenthaler et al.¹²²

IC: insuficiencia cardiaca

1.9. REGIÓN MEDIAL DE LA PROADRENOMEDULINA Y NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

En los últimos 9 años, distintos grupos de investigación se han interesado por el papel de la MR-proADM en pacientes con NAC y su utilidad como marcador diagnóstico y pronóstico en los servicios de urgencias. En el año 2006 Christ-Crain et al.¹³⁵ realizaron el primer estudio unicéntrico que incluyó a 302 pacientes diagnosticados de NAC en un servicio de urgencias hospitalario. Encontraron que los niveles de MR-proADM en el momento de la admisión predecían la mortalidad a las 7 semanas de seguimiento de forma similar al PSI y significativamente superior a otros marcadores como la PCT, los leucocitos o la PCR. También observaron que al combinar los niveles de MR-proADM con el PSI mejoraba la capacidad de predecir el fracaso terapéutico (incluyendo muerte) aumentando el área bajo la curva (AUC) de 0,73 a 0,77, con respecto al uso del PSI de forma aislada.

Posteriormente 3 grandes cohortes multicéntricas han estudiado la utilidad de la MR-proADM en la NAC. La cohorte GenIMS (*Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis*) incluyó 1.653 pacientes en Norteamérica. Los autores encontraron una clara correlación entre los niveles de MR-proADM en el momento de admisión y las clases de gravedad determinadas por el PSI, el AUC para predecir la mortalidad en los primeros 30 días fue 0,76, significativamente superior a la PCT; sin embargo, al añadir los niveles de MR-proADM a la escala PSI no mejoraba el potencial pronóstico del PSI (0,84 vs 0,83, respectivamente)¹³⁶. En Alemania, la cohorte CAPNETZ (*German Competence Network for the Study of CAP*) analizó a 728 pacientes encontrando correlación entre la MR-proADM y las clases de gravedad definidas por la escala CURB-65

y una mejoría de la capacidad predictiva de mortalidad a corto y medio plazo al añadir los niveles de MR-proADM a la escala CURB-65, siendo éste el mejor de los biomarcadores analizados¹³⁷. Finalmente la cohorte suiza ProHOSP que incluyó 925 pacientes con NAC ha sido analizada en varias publicaciones: inicialmente Schuetz et al.¹³⁸ comunicaron que la MR-proADM añadida tanto al PSI como al CURB-65 mejoraba el potencial predictivo de complicaciones serias y mortalidad precoz. Posteriormente Albrich et al.¹³⁹ propusieron una nueva escala de riesgo a la que denominaron CURB65-A (resultado de combinar las clases del riesgo del CURB-65 con 3 categorías de riesgo definidas por 2 puntos de corte en los niveles de la MR-proADM) y encontraron que esta nueva escala pronosticaba con mayor precisión eventos adversos y mortalidad que el CURB-65 aislado. Guertler et al.¹⁴⁰ relacionaron los niveles de MR-proADM y la mortalidad a largo plazo (a los 18 meses del diagnóstico). Renaud et al.¹⁴¹ observaron que la MR-proADM mejoraba el rendimiento del REA-ICU índice (*Risk of Early Admission ICU score*) para predecir desarrollo precoz de neumonía adquirida en la comunidad severa (SCAP, del inglés *Severity Community-Acquired Pneumonia*). Finalmente Hartmann et al.¹⁴² también analizaron la cohorte ProHOSP y concluyeron que la determinación de niveles de MR-proADM de forma seriada en pacientes con infecciones respiratorias puede ser marcador para monitorizar la evolución de estos pacientes. Como limitaciones de estos trabajos es importante reseñar que en ninguna de estas 3 grandes cohortes multicéntricas los pacientes fueron reclutados inicialmente para medir la utilidad pronóstica de la MR-proADM: el estudio GenIMS pretendió describir la respuesta de citoquinas sistémicas a la infección en pacientes con NAC y determinar si había un patrón específico asociado a la sepsis grave y la mortalidad¹⁴³, la

cohorte CAPNETZ se creó con el objetivo de tener datos fiables acerca del curso de la enfermedad, la resistencia de patógenos y la interacción patógeno con huésped¹⁴⁴ y la cohorte ProHOSP incluyó inicialmente a pacientes con infecciones de vías respiratorias bajas (EPOC, asma y NAC) para comparar los resultados del tratamiento antibiótico guiado por los niveles de PCT con el tratamiento convencional¹⁴⁵. Además, sólo la cohorte ProHOSP excluyó específicamente aquellos pacientes en los que no se confirmó el diagnóstico de NAC al alta hospitalaria, que como se ha mencionado anteriormente, puede llegar al 17% de las neumonías diagnosticadas en los servicios de urgencias.

En los últimos 3 años en España se han realizado 5 estudios unicéntricos en el entorno de servicios de urgencias hospitalarios y 1 estudio en el entorno de la UCI con el objetivo primario de valorar la utilidad pronóstica de la MR-proADM en pacientes con NAC. Bello et al.¹⁴⁶ encontraron en su cohorte que los niveles de MR-proADM tenían una alta precisión para predecir complicaciones y mortalidad y que añadidos a la escala PSI mejoraba el potencial pronóstico, siendo este hallazgo independiente de la etiología de la NAC. Bereciartua et al.¹⁴⁷ observaron que la MR-proADM tenía valor pronóstico de mala evolución en pacientes hospitalizados a causa de NAC. Julián-Jiménez et al.¹⁴⁸ vieron que la combinación de MR-proADM y PSI mejoró la predicción de mortalidad a corto y medio plazo. Lacoma et al.¹⁴⁹ analizaron en 2014 una cohorte de pacientes diagnosticados de NAC a los que se le extrajeron hemocultivos concluyendo que los niveles de MR-proADM son significativamente más altos en pacientes con neumonía grave y en aquellos que desarrollan complicaciones y recientemente, España et al.¹⁵⁰ han propuesto la asociación de la MR-proADM y el índice SCAP como mejor marcador pronóstico de complicaciones. Suberviola et al.¹⁵¹

estudiaron pacientes ingresados en una UCI con diagnóstico de NAC y encontraron una relación entre los niveles de MR-proADM y la gravedad y la mortalidad de la enfermedad.

Courtois et al¹⁵². y recientemente Chen et al¹⁵³. en Francia y China respectivamente, también encontraron utilidad pronóstica en la MR-proADM en pacientes con diagnóstico de NAC en un servicio de urgencias hospitalario.

En resumen, en el entorno de la atención en urgencias, se han analizado 3 cohortes multicéntricas y 7 unicéntricas en distintos países que confirman la capacidad pronóstica de la MR-proADM en pacientes con NAC. No obstante, para predecir mortalidad, los puntos de corte óptimos difieren en las distintas series, y no en todos los trabajos se ha encontrado que la MR-proADM mejore la predicción del riesgo definido por otras escalas como el PSI; algunos han encontrado utilidad únicamente en pacientes de alto riesgo^{136, 152}. En relación al análisis de la gravedad de la enfermedad los resultados son homogéneos en las distintas cohortes, encontrándose una correlación entre los niveles de MR-proADM y las clases de riesgo definidas por el PSI y el CURB-65. Sin embargo, en relación a la evolución de la NAC los resultados son discordantes, no todos los trabajos definen los mismos criterios de mala evolución y probablemente por eso encuentran resultados heterogéneos en cuanto a los puntos de corte óptimos y a la utilidad de la MR-proADM añadida a las distintas escalas pronósticas.

Para concluir, es importante recalcar que, a pesar de que la HCAP se ha reconocido como una entidad distinta a la NAC, con unas manifestaciones clínicas y manejo tanto diagnóstico como terapéutico específico, sólo la cohorte ProHOSP excluyó específicamente a los pacientes institucionalizados. Esto hace que los resultados del resto de estudios deban interpretarse con cautela.

1.10. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Como se ha desarrollado a lo largo de la introducción, la Neumonía Adquirida en la Comunidad es un motivo frecuente de consulta a los servicios de urgencias hospitalarios y una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad. Este hecho ha llevado a un aumento de las hospitalizaciones por esta patología, tanto en plantas convencionales como en UCI en los últimos años. La estimación de gravedad del paciente cuando es diagnosticado en el servicio de urgencias ayuda a decidir dónde se instaura el tratamiento (ambulatorio o intrahospitalario), la pauta de antibioterapia empírica recomendada y las pruebas complementarias que se deben solicitar, permitiendo una más adecuada asignación de recursos sanitarios. Las distintas Guías de Práctica Clínica recomiendan el uso de escalas pronósticas para establecer la gravedad del paciente; sin embargo éstas tienen diversas limitaciones, por lo que se ha estudiado la utilidad de diversos biomarcadores en esta patología.

En los últimos 9 años se ha analizado el papel pronóstico de la MR-proADM en pacientes con NAC. La mayoría de los trabajos realizados han encontrado que la MR-proADM es el biomarcador que mejor predice la mortalidad en esta patología; no obstante hay diferencias en cuanto al mejor punto de corte y su utilidad para mejorar la precisión pronóstica de las distintas escalas pronósticas. La predicción del riesgo de mortalidad en los servicios de urgencias hospitalarios es un hecho importante, pero la toma de decisiones en el momento diagnóstico no puede basarse únicamente en el riesgo de mortalidad, el riesgo de ingreso en UCI o el riesgo de complicaciones también debe ser tomado en consideración a la hora de decidir dónde se trata el paciente. En este sentido son pocos los trabajos que han estudiado el papel de la MR-

proADM para predecir mala evolución en pacientes con NAC, los criterios de mala evolución han sido heterogéneos (no considerando el reingreso hospitalario ninguno de ellos) y por otro lado, han aportado poca información acerca del mejor punto de corte para predecir mala evolución y la utilidad de la MR-proADM añadida a la escala de gravedad PSI.

A pesar de ser una patología objeto de numerosos estudios de investigación, su importancia epidemiológica y sus costes socio-sanitarios hacen que todo trabajo dirigido a mejorar el conocimiento y el manejo de esta enfermedad sea de gran interés.

Esta Tesis Doctoral se plantea con el objetivo de determinar si los niveles plasmáticos de MR-proADM son un marcador pronóstico de la evolución en pacientes con diagnóstico de Neumonía Adquirida en la Comunidad en un servicio de urgencias hospitalario.

II. HIPÓTESIS

HIPOTESIS

La determinación de los niveles plasmáticos de la región medial de la proadrenomedulina en los servicios de urgencias hospitalarios es útil para pronosticar la evolución clínica de los pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad y su combinación con la escala de gravedad PSI mejora la precisión predictiva de dicha escala y permite una mejor reclasificación de los pacientes en grupos de riesgo.

III. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar el papel de los niveles plasmáticos de la MR-proADM para predecir la mala evolución clínica en los pacientes con diagnóstico de Neumonía Adquirida en la Comunidad en un servicio de urgencias hospitalario:

- Comparando su precisión predictiva de mala evolución con otros biomarcadores y el PSI.
- Valorando si la adición de los niveles de la MR-proADM al PSI mejora la precisión predictiva de mala evolución comparada con el PSI aislado.
- Evaluando si la adición de los niveles de la MR-proADM al PSI permite una mejor reclasificación de pacientes en grupos de riesgo de mala evolución comparada con el PSI aislado.

Mala evolución clínica fue definida por la presentación de alguno de los siguientes eventos adversos: ingreso en la unidad de cuidados intensivos, reingreso tras el alta hospitalaria o muerte a los 30 días del diagnóstico.

3.2. OBJETIVO SECUNDARIO

Valorar el papel de los niveles plasmáticos de MR-proADM para predecir la mortalidad, tanto a corto como a medio plazo, en los pacientes con diagnóstico de Neumonía Adquirida en la Comunidad en un servicio de urgencias hospitalario:

- Comparando su precisión predictiva de mortalidad con otros biomarcadores y el PSI.

- Valorando si la adición de los niveles de MR-proADM al PSI mejora la precisión pronóstica de mortalidad comparada con el PSI aislado.
- Evaluando si la adición de los niveles de la MR-proADM al PSI permite una mejor reclasificación de pacientes en grupos de riesgo de mortalidad comparada con el PSI aislado.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. PLANTEAMIENTO GENERAL Y COHORTE NACURG

El estudio **NACURG** (**N**eumonía **A**dquirida en la **C**omunidad en **U**RGencias) se llevó a cabo para responder a la hipótesis planteada. Es un estudio observacional, prospectivo y unicéntrico que incluyó a los pacientes diagnosticados de NAC atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Gregorio Marañón entre noviembre de 2012 y marzo de 2013. Este centro es un hospital académico terciario de la Comunidad de Madrid con un área de referencia de 318.000 personas y que atiende aproximadamente 148.000 urgencias al año, excluyendo las urgencias pediátricas y las ginecológicas.

4.2. TAMAÑO MUESTRAL

Se estimó por estudios previos^{82, 136, 137} que se puede predecir la mortalidad con una sensibilidad del 90% para el punto de corte óptimo de la MR-proADM. Con un nivel de confianza del 95% se necesitarían 250 pacientes para estimar esta sensibilidad con una precisión del 10%. Se añadió un 10% más de pacientes ante posibles diagnósticos erróneos de NAC en urgencias o pérdidas durante el seguimiento. El tamaño muestral final estimado fue de 275 pacientes.

4.3. SELECCIÓN DE PACIENTES

Todos los pacientes consecutivamente diagnosticados de NAC en el servicio de urgencias fueron seleccionados para participar en el estudio.

4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La neumonía fue definida por la aparición reciente de al menos uno de los siguientes hallazgos clínicos o analíticos (tos, expectoración, disnea, dolor torácico, fiebre, auscultación pulmonar anormal o leucocitos >10.000 o <4.000 células/ μL) asociados con un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax^{82, 154}.

4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Con el objetivo de conseguir una muestra homogénea para aumentar la validez externa del estudio NACURG los criterios de exclusión fueron muy rigurosos:

- Neumonía de origen nosocomial: definida como neumonía aparecida tras al menos 48 horas de hospitalización o aquella presentada en los primeros 30 días tras el alta hospitalaria. Pacientes con neumonía relacionada con la asistencia sanitaria (HCAP): hospitalizados durante 2 o más días en los 90 días previos al proceso infeccioso actual, institucionalizados, pacientes que han recibido tratamiento antibiótico intravenoso, quimioterapia o curas de heridas en los 30 días previos o que se encuentran en hemodiálisis.
- Pacientes inmunodeprimidos en relación con infección VIH, inmunodeficiencias primarias, trasplante de órgano sólido,

esplenectomizados, neoplasia hematológica, tratamiento con quimioterapia u otros fármacos biológicos en el último mes.

- Pacientes con patología basal que dificulta el diagnóstico de NAC: pacientes con fibrosis quística, tuberculosis pulmonar activa o tumor pulmonar.
- Pacientes con NAC de características específicas que implican un manejo terapéutico específico: absceso pulmonar, neumonía obstructiva o alta sospecha de neumonía aspirativa.
- Pacientes con patología basal que condiciona el pronóstico de la neumonía: diálisis peritoneal o hemodiálisis, ventilación mecánica no invasiva domiciliaria (VMNI), demencia grave o enfermedad terminal.
- Pacientes procedentes de centros penitenciarios
- Pacientes trasladados desde otro centro hospitalario.
- Embarazadas
- Menores de 18 años
- Pacientes incluidos previamente en el estudio NACURG.
- Pacientes que no firmaron el consentimiento informado.

Antes del inicio del estudio se realizaron reuniones informativas dirigidas a los médicos residentes y adjuntos del servicio de urgencias. Ante el diagnóstico de neumonía se llamaba a un teléfono móvil disponible 24 horas y los investigadores evaluaban si el paciente cumplía criterios de selección. Tras la firma del consentimiento informado (Anexo 1), por el paciente o familiar directo en aquellas situaciones en las que el paciente no pudiera hacerlo, éste era incluido. El paciente fue manejado en todos los casos por su médico responsable sin conocer los resultados de la MR-proADM. El seguimiento de los pacientes se

realizó mediante la historia clínica informatizada y contacto telefónico a los 30 y 90 días de la consulta al servicio de urgencias.

Tras el seguimiento para el análisis estadístico fueron excluidos 2 grupos más de pacientes:

- Pacientes en los que no se confirmó la NAC al alta hospitalaria.
- Pacientes que no fueron localizados durante el seguimiento.

El estudio no supuso ninguna intervención terapéutica y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (278/12).

4.4. VARIABLES ANALIZADAS

4.4.1. VARIABLES INDEPENDIENTES

4.4.1.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

- Número de caso
- Número de historia clínica
- Fecha de nacimiento
- Fecha de ingreso
- Edad: fue calculada la edad en años decimales a partir de las 2 variables anteriores mediante la siguiente fórmula:

$$(Edad = Fecha\ de\ ingreso - Fecha\ de\ nacimiento)/365,25$$

- Sexo

4.4.1.2. COMORBILIDADES

Se recogieron los antecedentes personales del paciente para calcular el Índice de comorbilidad de Charlson¹⁵⁵:

- Infarto agudo de miocardio
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Enfermedad vascular periférica
- Enfermedad cerebrovascular y hemiplejia
- Demencia
- Enfermedad respiratoria crónica
- Enfermedad del tejido conectivo
- Ulcus péptico
- Hepatopatía: clasificándose esa enfermedad como hepatopatía leve, moderada o grave.
- Diabetes mellitus: con o sin afectación de órgano diana
- Enfermedad renal moderada o grave
- Cualquier tumor sin metástasis
- Leucemia aguda o crónica
- Linfoma
- Tumor sólido con metástasis

4.4.1.3. DATOS RELACIONADOS CON EL PROCESO PATOLÓGICO ACTUAL

- Presencia de fiebre
- Presencia de tos
- Presencia de expectoración
- Presencia de dolor torácico

- Presencia de disnea
- Presencia de afectación del estado general
- Tiempo de evolución de la clínica (días)
- Tratamiento antibiótico previo realizado

4.4.1.4. EXPLORACIÓN FÍSICA EN URGENCIAS

- Presión arterial sistólica (PAS) (mmHg)
- Presión arterial diastólica (PAD) (mmHg)
- Frecuencia cardíaca (FR) (lpm)
- Frecuencia respiratoria
- Temperatura (T^a) ($^{\circ}\text{C}$)
- Saturación de oxígeno basal (SO_2): sin oxigenoterapia y con oxígeno crónico domiciliario con la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) habitual del paciente
- Confusión o estado mental alterado

4.4.1.5. HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Se recogieron las características del infiltrado radiológico en cuanto a:

- Extensión: pudiendo ser un infiltrado unilobar, multilobar o bilateral.
- Tipo: pudiendo ser alveolar, intersticial o mixto.
- Derrame pleural asociado.

4.4.1.6. HALLAZGOS ANALÍTICOS OBTENIDOS EN URGENCIAS

Los datos analíticos analizados corresponden a la primera muestra sanguínea obtenida a la llegada del paciente al servicio de urgencias.

- Hemograma: hematocrito (Hcto) (%), leucocitos y plaquetas (células/ μL)

- Coagulación: fibrinógeno (mg/dL)
- Bioquímica: niveles de creatinina (Cr) (mg/dL), urea (mg/dL) y sodio (mmol/L)
- Gasometría arterial o venosa: pH. La presión arterial de oxígeno (pO₂) (mmHg) y el ácido láctico (mmol/L) sólo se recogieron cuando la gasometría realizada procedía de sangre arterial.

4.4.1.7. BIOMARCADORES

La determinación de los biomarcadores se realizó en sangre venosa mediante venopunción a la llegada del paciente al servicio de urgencias y antes de instaurar el tratamiento antibiótico empírico. En el laboratorio de bioquímica del centro las muestras de suero fueron centrifugadas y repartidas en alícuotas:

- La procalcitonina (PCT) se determinó mediante inmunoensayo electroquimioluminiscente “tipo sándwich”, en los cobas e de los sistemas Cobas 8000 de Roche Diagnostic, Mannheim, Alemania. Para la PCT los valores de referencia fueron inferiores a 0,05 µg/L con un límite de detección menor de 0,02 µg/L.
- El fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) se analizó mediante inmunoensayo electroquimioluminiscente “tipo sándwich”, en los cobas e de los sistemas Cobas 8000 de Roche Diagnostic, Mannheim, Alemania. Para el NT-proBNP los valores de referencia fueron inferiores a 300 ng/L con un límite de detección menor de 5 ng/L.
- La proteína C reactiva (PCR) se determinó en suero o plasma mediante test inmunoturbidimétrico potenciado por partículas de látex en el módulo cobas c de los sistemas Cobas 8000 de Roche Diagnostic, Mannheim,

Alemania. Los valores de referencia fueron inferiores a 0,5 mg/dL y el límite de detección inferior a 0,03 mg/dL.

- Región medial de la proadrenomedulina (MR-proADM): para su determinación la muestra de sangre con EDTA recibida en el laboratorio fue centrifugada, separada en alícuotas, etiquetada y congelada a -80°C en las primeras 6 horas de su extracción. Posteriormente, una vez finalizada la recogida de datos se determinaron los niveles de MR-proADM mediante la técnica de inmunofluorescencia automatizada por tecnología TRACE (*time-resolved amplified cryptate emission*) en un Kryptor, BRAHMS AG^{®156}. Valores de referencia: p₉₅: 0.52 nmol/L y mediana: 0.39 nmol/L. Límite de detección: 0.05 nmol/L. Los reactivos para el presente estudio fueron suministrados por ThermoScientific (BRAHMS Iberia S.L.). Su determinación fue realizada por investigadores del servicio de bioquímica, sin conocer datos clínicos ni evolutivos de los pacientes, una vez que hubo finalizado el seguimiento de la cohorte NACURG.

4.4.1.8. PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS

Antes de iniciar el estudio se animó a los clínicos del servicio de urgencias a seguir los protocolos de la SEPAR⁶ en cuanto al manejo diagnóstico-terapéutico de los pacientes diagnosticados de NAC (**Tabla 5**) obteniéndose para los pacientes que eran hospitalizados:

- Hemocultivos de 3 muestras de venopunción diferentes (con o sin fiebre termometrada) utilizando botellas con medio líquido y lectura fluorométrica con el sistema Bactec. Se definió bacteriemia por el

aislamiento en al menos una muestra de un microorganismo no contaminante.

- Antigenuria para neumococo y *Legionella pneumophila* por método de inmunocromatografía de membrana Binax NOW
- Detección de antígenos de influenza, en situación de epidemia o ante alta sospecha clínica, mediante inmunocromatografía para antígenos de virus influenza A y B en aspirado nasofaríngeo.
- GRAM y cultivos con siembra directa de esputo cuando éste fue adecuado.
- Resultados de pruebas serológicas, análisis de líquido pleural y de otras pruebas diagnósticas invasivas fueron recogidos si se solicitaron.

4.4.1.9. ESCALAS PRONÓSTICAS DE GRAVEDAD

Se recogieron todas las variables necesarias para calcular el Índice de Severidad de la Neumonía (PSI)²³, el CURB-65⁴⁷ y la escala propuesta por la IDSA/ATS en 2007 para valorar el ingreso en UCI¹.

4.4.1.10. TRATAMIENTO PAUTADO AL PACIENTE Y LUGAR DE UBICACIÓN DECIDIDO PARA EL TRATAMIENTO

- Se consideró el primer antibiótico empírico pautado en el servicio de urgencias.
- Se anotó el tiempo de demora hasta la administración de la primera dosis de antibiótico.
- Destino: alta o ingreso hospitalario

4.4.1.11. COMPLICACIONES PRESENTADAS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

- Desarrollo de empiema

- Desarrollo de SDRA
- Otras complicaciones

4.4.1.12. ESTANCIA HOSPITALARIA

La estancia hospitalaria en días se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Fecha de alta} - \text{Fecha de ingreso}$$

4.4.1.13. JUICIO CLÍNICO AL ALTA

Los informes de alta hospitalaria o de éxitus se revisaron a los 30 días del ingreso o a los 90 días si el paciente seguía hospitalizado. Aquellos pacientes en los que no se confirmó el diagnóstico de NAC durante la hospitalización fueron excluidos posteriormente.

4.4.2. VARIABLES DEPENDIENTES

4.4.2.1. PRINCIPAL

Se definió mala evolución de la NAC por la variable combinada **evento adverso** que incluía las siguientes variables evolutivas:

- Ingreso en UCI
- Reingreso hospitalario a corto plazo (en los primeros 30 días tras el diagnóstico de NAC)
- Mortalidad por cualquier causa a corto plazo (en los primeros 30 días tras el diagnóstico de NAC)

Fue necesaria y suficiente la presencia de al menos una de las posibles complicaciones mencionadas para cumplir criterios de mala evolución de la NAC.

4.4.2.2. SECUNDARIAS

- Mortalidad a corto plazo (30 días)
- Mortalidad por cualquier causa a medio plazo (en los primeros 90 días del diagnóstico de la NAC)

La hoja de recogida de datos se aporta en el Anexo II.

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para la descripción de las variables categóricas se usaron frecuencias absolutas y relativas (%) y para la descripción de variables cuantitativas se usaron las medianas y los rangos intercuartílicos (RIC). La relación entre los niveles de MR-proADM y otros biomarcadores con las categorías de riesgo establecidas por la escala PSI se estudió mediante la prueba de tendencia de Jonckheere-Terpstra y se calculó el coeficiente de correlación tau-b de Kendall.

La normalidad de las variables cuantitativas se estudió mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Para analizar la relación entre una variable independiente continua (marcadores analíticos) y la variable dependiente principal (evento adverso) u otras variables dicotómicas se compararon las medias mediante la *t* de Student cuando la variable continua presentó una distribución normal o se determinó la significación estadística mediante la prueba no paramétrica *U* de Mann-Whitney para distribuciones no normales. Para variables independientes dicotómicas se utilizó el test de la χ^2 (o alternativamente el test exacto de Fisher si los efectivos eran <5).

Para analizar la relación entre las variables independientes y la mortalidad, tanto a corto como a medio plazo, se realizó un análisis de la supervivencia mediante regresión de Cox para variables independientes continuas y para variables independientes categóricas se analizaron las curvas de Kaplan-Meier comparando la evolución de los grupos con la prueba log-rank.

La capacidad predictiva de las variables independientes continuas (no incluidas en el PSI) tanto de evento adverso como de mortalidad a corto y a medio plazo se estudió mediante las curvas ROC (*receiver operating*

characteristic). Se estimó el área bajo la curva (AUC) y su intervalo de confianza y se comparó con la obtenida por el PSI. Según lo publicado por Swets¹⁵⁷ la capacidad predictiva se clasificó en mala (AUC 0,5-0,6), pobre (AUC 0,6-0,7), satisfactoria (AUC 0,7-0,8), buena (AUC 0,8-0,9) o excelente (AUC 0,9-1).

El análisis multivariante para buscar el mejor modelo predictivo se realizó por el método de todas las ecuaciones posibles mediante regresión logística binaria para evento adverso y regresión de Cox para mortalidad a corto y a medio plazo. Se incluyeron en el análisis, el PSI y las variables independientes no incluidas en el PSI, significativas en el análisis univariante y con una AUC superior a 0,70. Se calcularon los índices de bondad de ajuste de los modelos obtenidos eligiendo los mejores modelos siguiendo el criterio del menor AIC (*Akaike Information Criterion*). También se calcularon las Odds Ratios (OR; cocientes de oportunidades) para regresión logística binaria o Hazard Ratios (HR; cocientes de riesgos) para regresión de Cox y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) para cada término independiente de los modelos. La calibración de los modelos se estudió mediante la prueba de Hosmer Leemeshow.

Para el estudio de la capacidad predictiva de la combinación de la MR-proADM y el PSI se elaboró un modelo de ajuste por regresión logística diferenciando en las variables independientes MR-proADM y PSI. Las probabilidades así calculadas fueron sometidas a un análisis de curvas ROC y comparadas con la capacidad predictiva de los modelos de la MR-proADM y el PSI aislados.

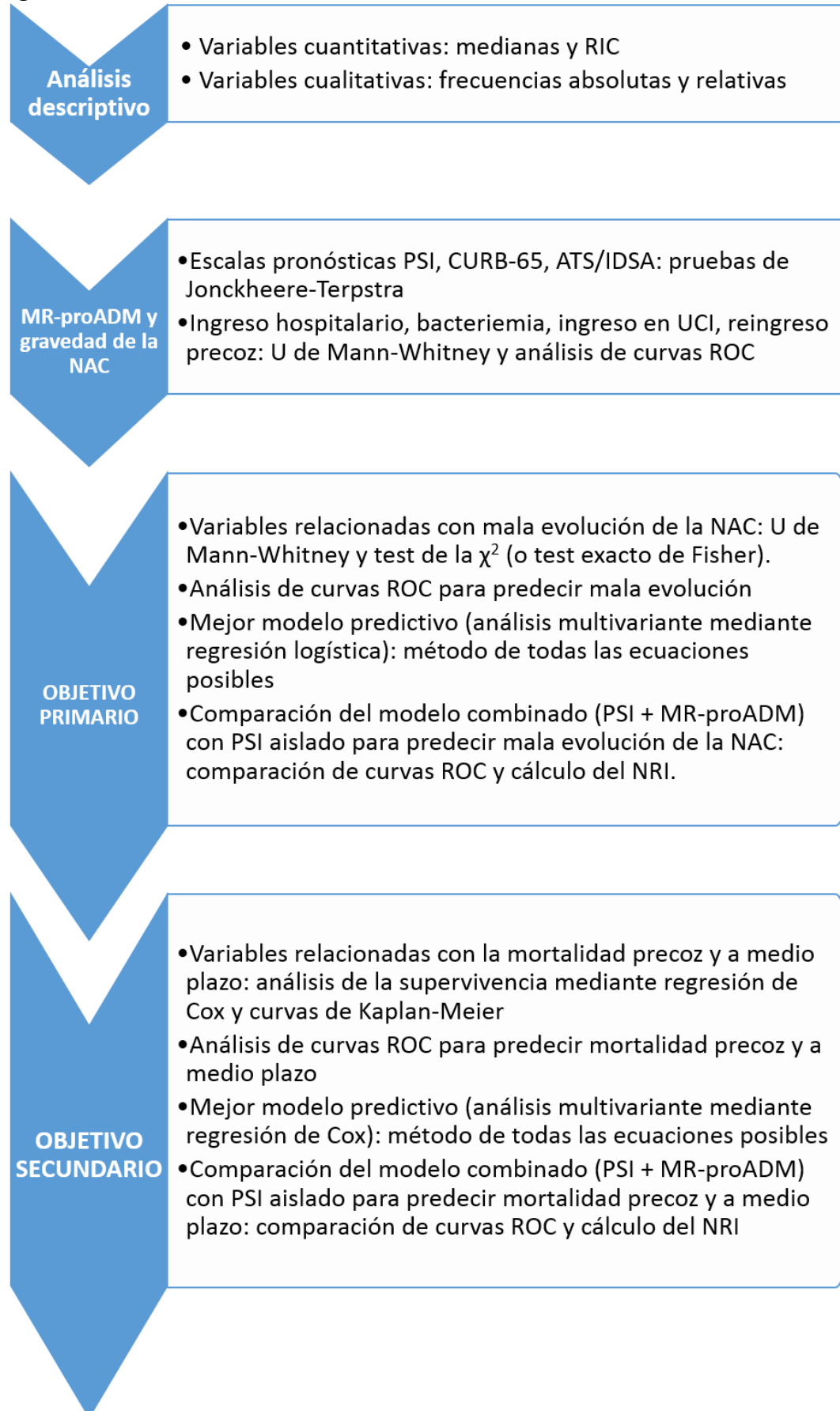
Se calculó el Índice de Reclasificación Neta (NRI) para valorar si el modelo combinado de MR-proADM y PSI mejora la clasificación de riesgo de pacientes

con respecto al PSI aislado¹⁵⁸. La aplicación de esta metodología requiere predefinir grupos de riesgo. Para predecir evento adverso se utilizaron como límites de riesgo para la reclasificación los propuestos por Schuetz et al.¹³⁸ que consideró bajo riesgo la probabilidad de evento menor del 5%, alto riesgo mayor del 20% y propuso 2 categorías de riesgo intermedio. Para los casos en los que hubo un evento adverso se consideró mejoría de la clasificación de riesgo si los individuos fueron desplazados a una categoría superior al añadir MR-proADM, se consideró empeoramiento de la clasificación de riesgo si los individuos fueron desplazados a una categoría inferior. Para el grupo que no presentaron evento adverso fue a la inversa. Para predecir mortalidad a corto y a medio plazo se usaron como límites de riesgo los propuestos por Courtais et al.¹⁵² considerando bajo riesgo de mortalidad la probabilidad de muerte inferior al 2,8%, alto riesgo una probabilidad superior a 31% y 2 categorías intermedias limitadas por el riesgo de 9,3%.

Para todos los análisis realizados, se asumió significación estadística cuando se obtuvo una $p < 0,05$.

Los datos fueron introducidos en Microsoft Office Access 2007 mediante una hoja de formulario con restricción de datos anómalos y posteriormente se realizó el análisis estadístico con el programa STATA, versión 12 para Windows.

Figura 6. Análisis estadístico

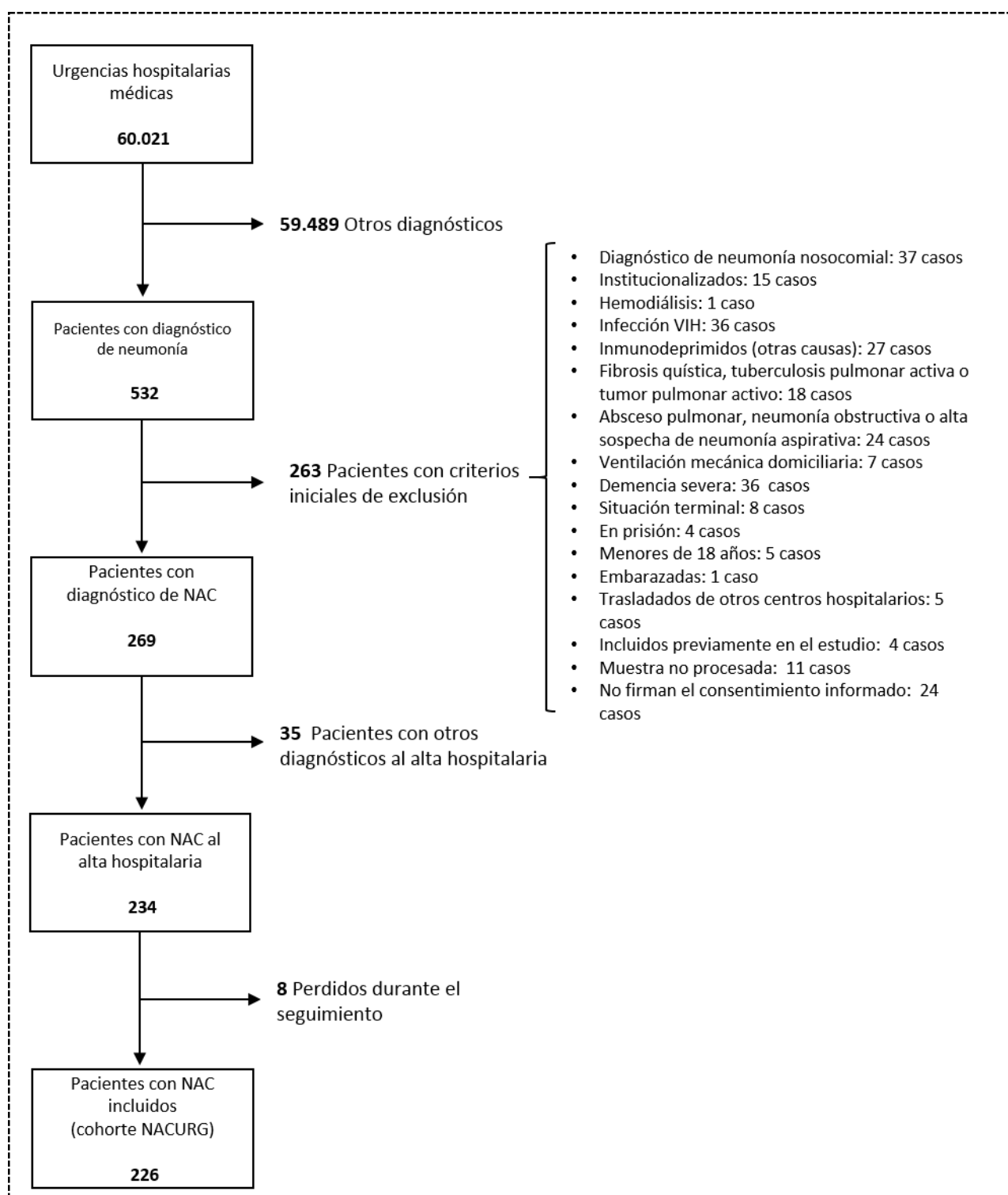


V. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE NACURG

Durante el periodo de estudio en el servicio de urgencias de adultos del hospital Gregorio Marañón se atendieron 60.021 urgencias médicas (excluidas las urgencias pediátricas y ginecológicas), lo que supone una media aproximada de 398 urgencias al día. Quinientos treinta y dos pacientes fueron diagnosticados de neumonía (síntomas o signos de neumonía asociados con un infiltrado radiológico nuevo). Doscientos sesenta y nueve pacientes fueron diagnosticados de NAC en el servicio de urgencias y no cumplían ninguno de los criterios de exclusión, en 35 pacientes no se confirmó el diagnóstico al alta hospitalaria y 8 pacientes se perdieron durante los 3 meses de seguimiento. Por tanto, finalmente 226 pacientes formaron la cohorte NACURG que fue analizada en este estudio (**Figura 7**).

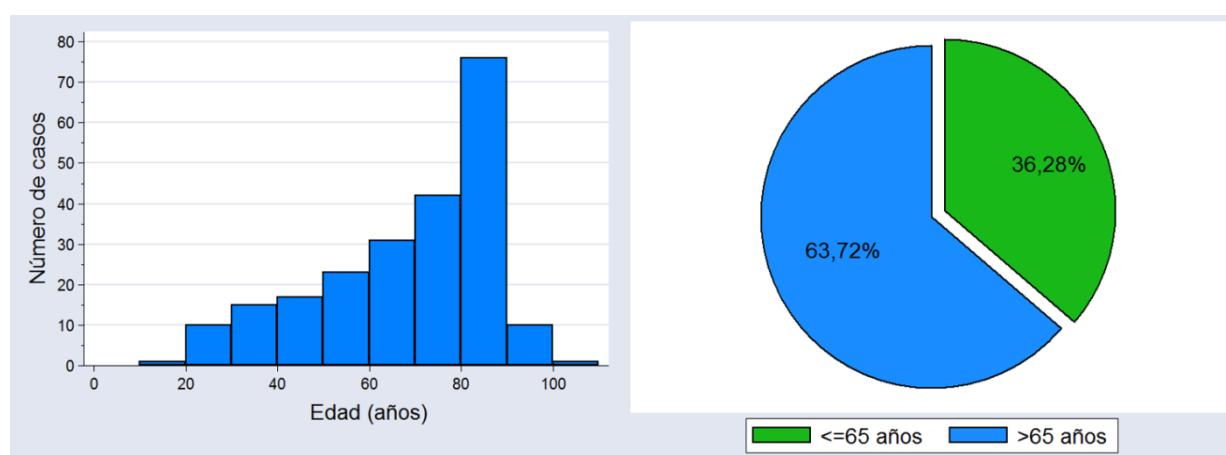
Figura 7. Pacientes incluidos en el estudio



5.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA COHORTE NACURG

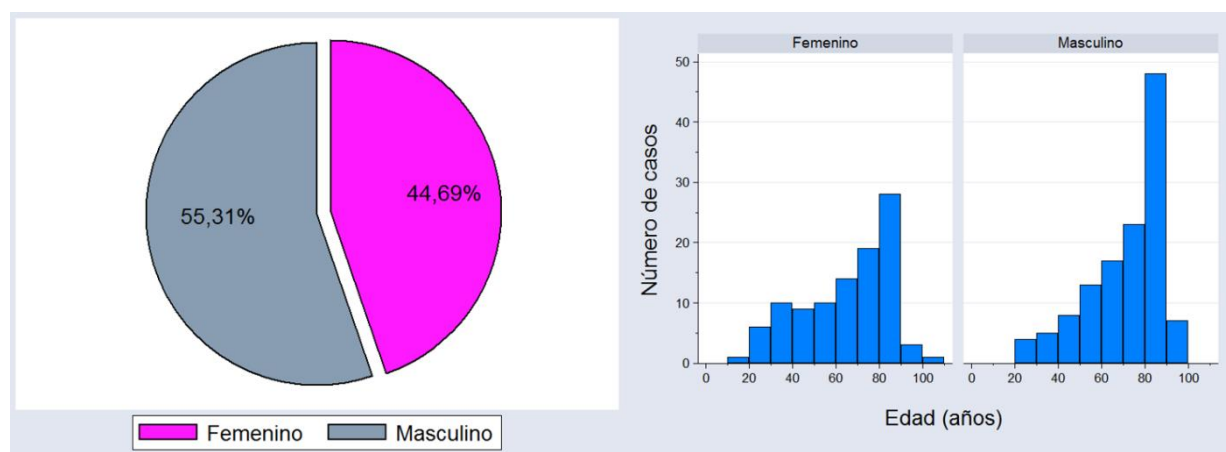
Los pacientes tenían una mediana de edad de 76 años, con un rango intercuartílico (RIC) de 27,8 años y percentiles 25 y 75 (p25 y p75) 56,0 y 83,9 años, respectivamente. Un número elevado de pacientes tuvieron edad avanzada, siendo el 63,7% de los casos mayores de 65 años. La **Figura 8** muestra la distribución de pacientes de la cohorte NACURG según su edad.

Figura 8. Distribución de la cohorte NACURG en función de su edad



El 55,3% de los pacientes fueron varones. No se encontraron diferencias significativas en las distribuciones de edad en cuanto al sexo (**Figura 9**).

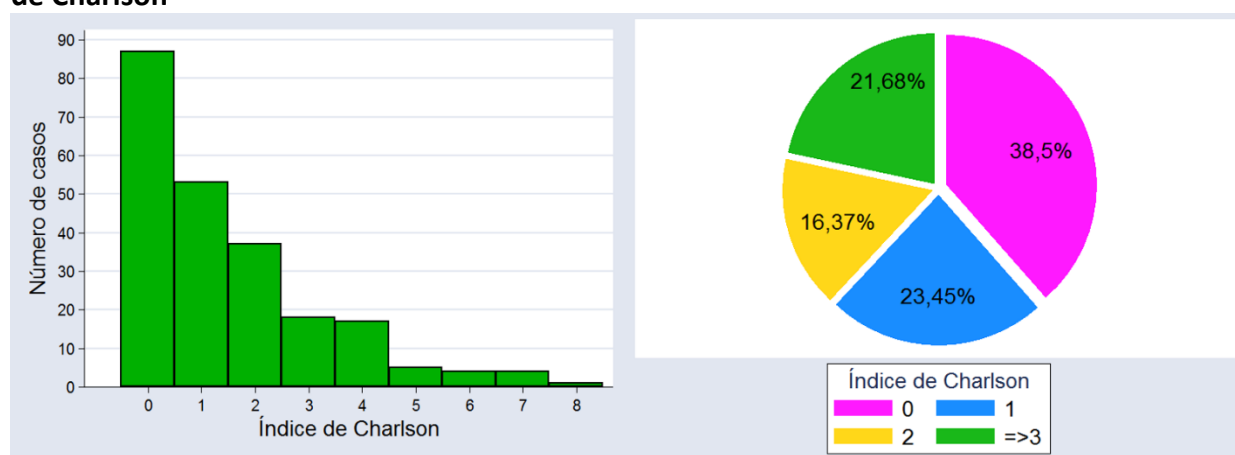
Figura 9. Distribución de la cohorte NACURG en función del sexo y la edad



5.1.2. COMORBILIDADES DE LA COHORTE EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

Los pacientes de la cohorte no tenían comorbilidades importantes, tuvieron un valor mediano del Índice de comorbilidad de Charlson de 1 punto, con un RIC de 2 puntos. Cuarenta pacientes presentaron un Índice de Charlson mayor o igual a 3 puntos, lo que representa un 21,7 % de la cohorte estudiada (Figura 10).

Figura 10. Distribución de la cohorte NACURG en función del índice de comorbilidad de Charlson



Las patologías previas más frecuentemente encontradas en la cohorte fueron la patología respiratoria (35%) y la insuficiencia cardiaca (18,6%). Las distintas comorbilidades de los pacientes se representan en la **Tabla 8**.

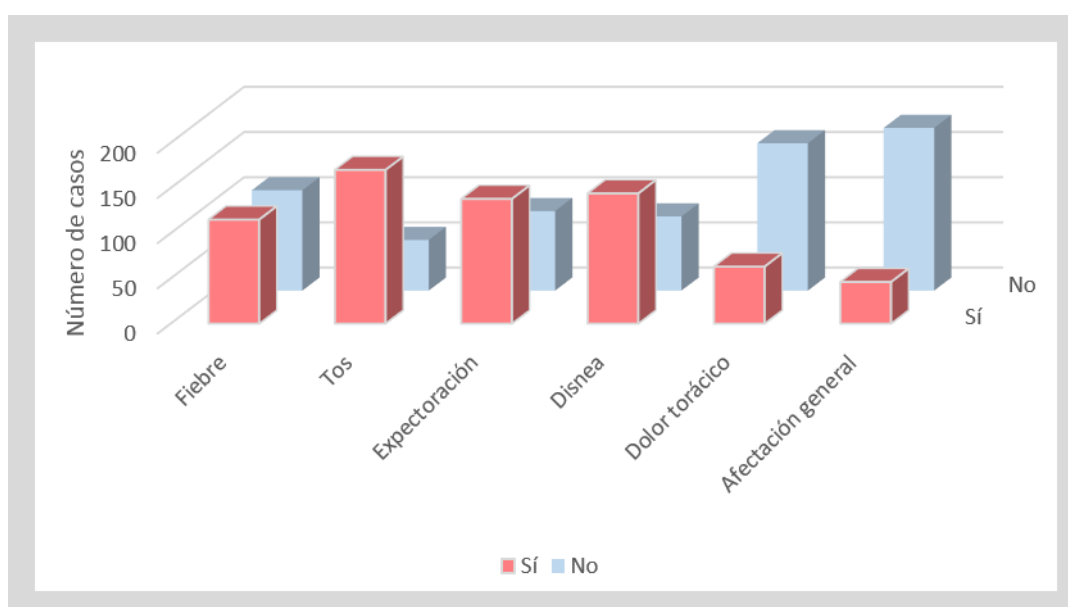
Tabla 8. Descripción de comorbilidades de la cohorte NACURG

Comorbilidades	Nº de casos (%)
Infarto de miocardio previo	23 (10,2)
Insuficiencia cardíaca congestiva	42 (18,6)
Enfermedad vascular periférica	15 (5,8)
Enfermedad cerebrovascular	20 (8,9)
Hemiplejía	3 (1,3)
Insuficiencia renal moderada-grave	9 (4,0)
Hepatopatía leve	2 (0,9)
Hepatopatía moderada-grave	2 (0,9)
Tumor sin metástasis	28 (12,4)
Leucemia o linfoma	Excluidos
DM sin afectación de órgano diana	24 (10,6)
DM con afectación de órgano diana	13 (5,8)
Demencia no grave	10 (4,4)
Demencia grave (incapacidad para la comunicación)	Excluidos
Patología respiratoria	79 (35,0)
Conectivopatía	3 (1,3)
Úlcus péptico	6 (2,7)

5.1.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO PREVIO AL DIAGNÓSTICO

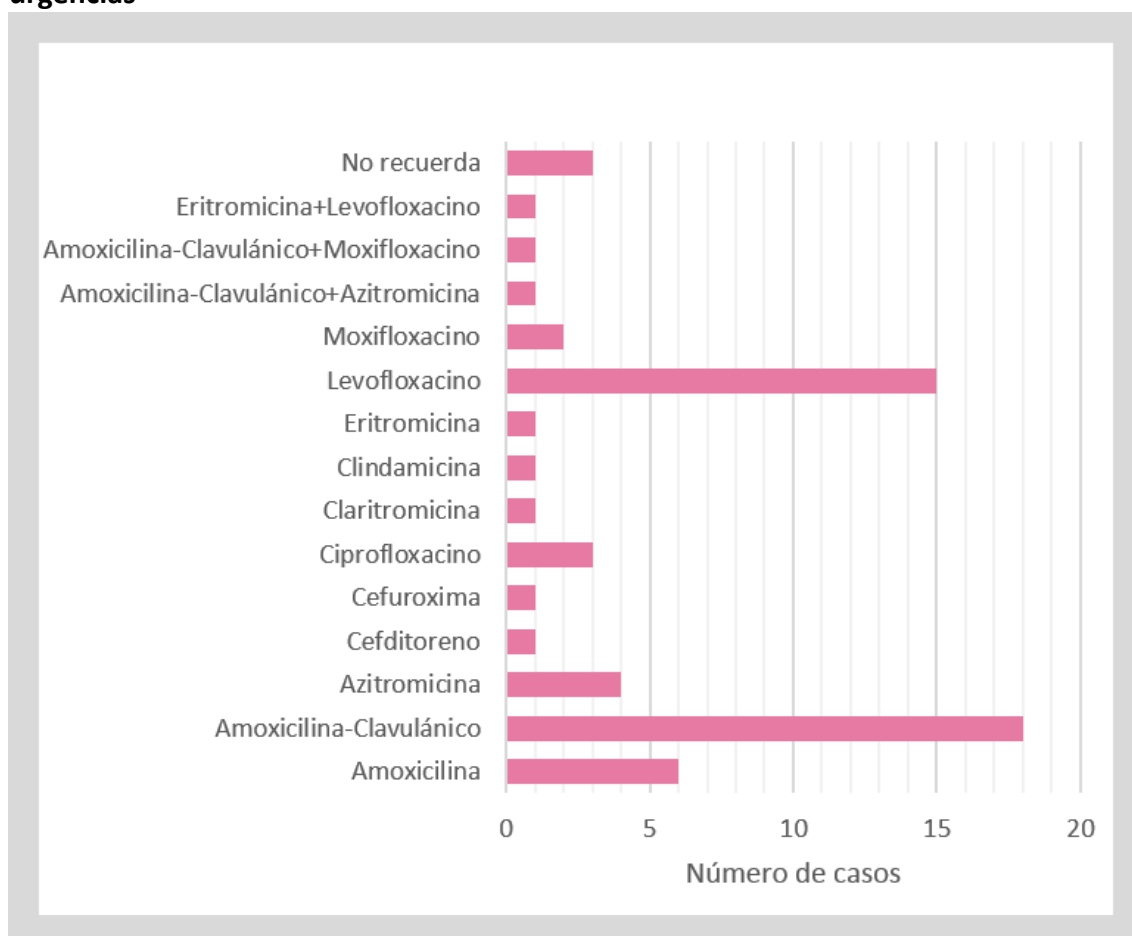
La tos fue el síntoma más frecuentemente presentado (75,2%), seguido de la disnea (63,7%), la expectoración (61,1%) y la fiebre (50,9%). El dolor torácico (27,9%) y la afectación del estado general (20,4%) estuvieron presentes en menos de la mitad de los casos. La **Figura 11** muestra los síntomas más frecuentes que presentaron los pacientes durante una mediana de 5 días (RIC 4 días) antes del diagnóstico de NAC.

Figura 11. Síntomas de los pacientes de la cohorte NACURG



El 26,7% de la cohorte (60 pacientes) habían tomado antibiótico previamente a la consulta al servicio de urgencias. La amoxicilina-clavulánico y el levofloxacino fueron los antibióticos pautados con mayor frecuencia. La distribución de antibióticos pautados antes de acudir al servicio de urgencias se representa en la **Figura 12**.

Figura 12. Antibiótico pautado previamente al diagnóstico de NAC en el servicio de urgencias



5.1.4. HALLAZGOS EN LA EXPLORACIÓN FÍSICA Y HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

En la exploración física de la cohorte los signos físicos más frecuentemente encontrados fueron el descenso de la presión arterial diastólica, la baja SO₂ y la fiebre alta o la hipotermia como se resume en la **Tabla 9**.

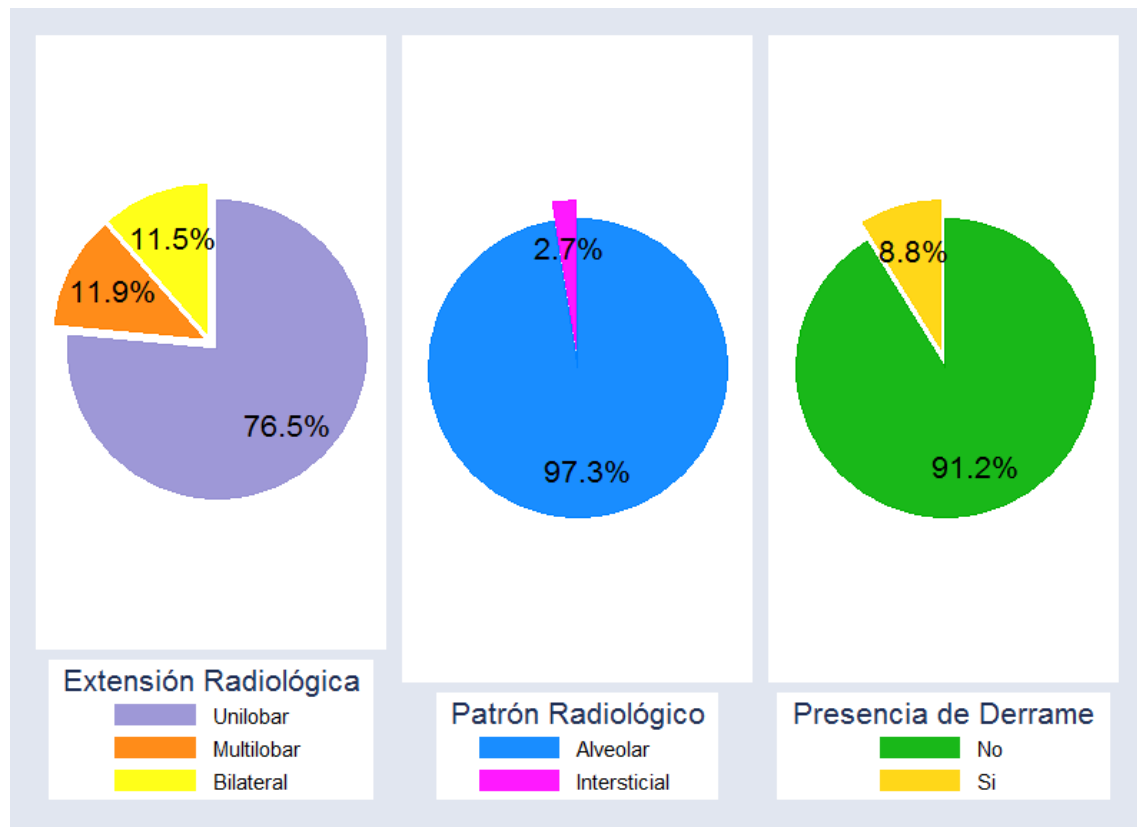
Tabla 9. Signos físicos encontrados en la exploración de la cohorte NACURG

Signos exploratorios	Mediana (RIC)	Número de casos (%)
Presión arterial sistólica	132 (27)	
Presión arterial sistólica < 90 mmHg		5 (2,2%)
Presión arterial diastólica	70 (18)	
Presión arterial diastólica < 60 mmHg		41 (18,1%)
Frecuencia cardíaca (lpm)	95 (29)	
Frecuencia cardíaca > 125 lpm		13 (5,8%)
Frecuencia respiratoria (rpm)	20 (7)	
Frecuencia respiratoria > 30 rpm		10 (4,4)
Temperatura (°C)	36,6 (1,6)	
Temperatura > 40 o < 35°C		22 (9,7%)
Saturación de oxígeno (%)	93 (6)	
Saturación de oxígeno < 90% ¹		48 (21,2)
Confusión		17 (7,5%)

¹Saturación de oxígeno (%) medida mediante pulsioximetría o gasometría arterial basal.

En cuanto a la radiología, el patrón alveolar y la afectación unilobar fueron los hallazgos predominantes. El derrame pleural apareció en menos del 10% de los casos (**Figura 13**).

Figura 13. Resultados radiológicos



5.1.5. RESULTADOS ANALÍTICOS

La **Tabla 10** resume los hallazgos del primer análisis realizado a los pacientes a su llegada al servicio de urgencias.

Tabla 10. Resultados analíticos de la cohorte

Variable	Mediana (RIC)	Nº de casos (%)
Leucocitos (células/ μ L)	12.200 (8.000)	
Plaquetas/ μ L	218.000 (111.000)	
Plaquetas < 100.000/ μ L		3 (1,3)
Hematocrito (%)	39,6 (5,5)	
Hematocrito < 30%		6 (2,7)
Fibrinógeno (mg/dl)	371,6 (341,6)	
Creatinina (mg/dL)	0,89 (0,45)	
Urea (mg/dL)	38 (28)	
Urea > 42 mg/dL		93 (41,2)
Sodio (mmol/L)	137 (5)	
Sodio < 130 mmol/L		16 (7,1)
Glucosa (mg/dl)	118 (54)	
Glucosa > 250 mg/dl		18 (8)
pH	7,44 (0,07)	
pH < 7,35		20 (8,9)
Presión arterial de oxígeno (mmHg)	62 (14)	
Presión arterial de oxígeno < 60 mmHg		60 (26,6)
Ácido láctico (mmol/L)*	1,5 (1)	

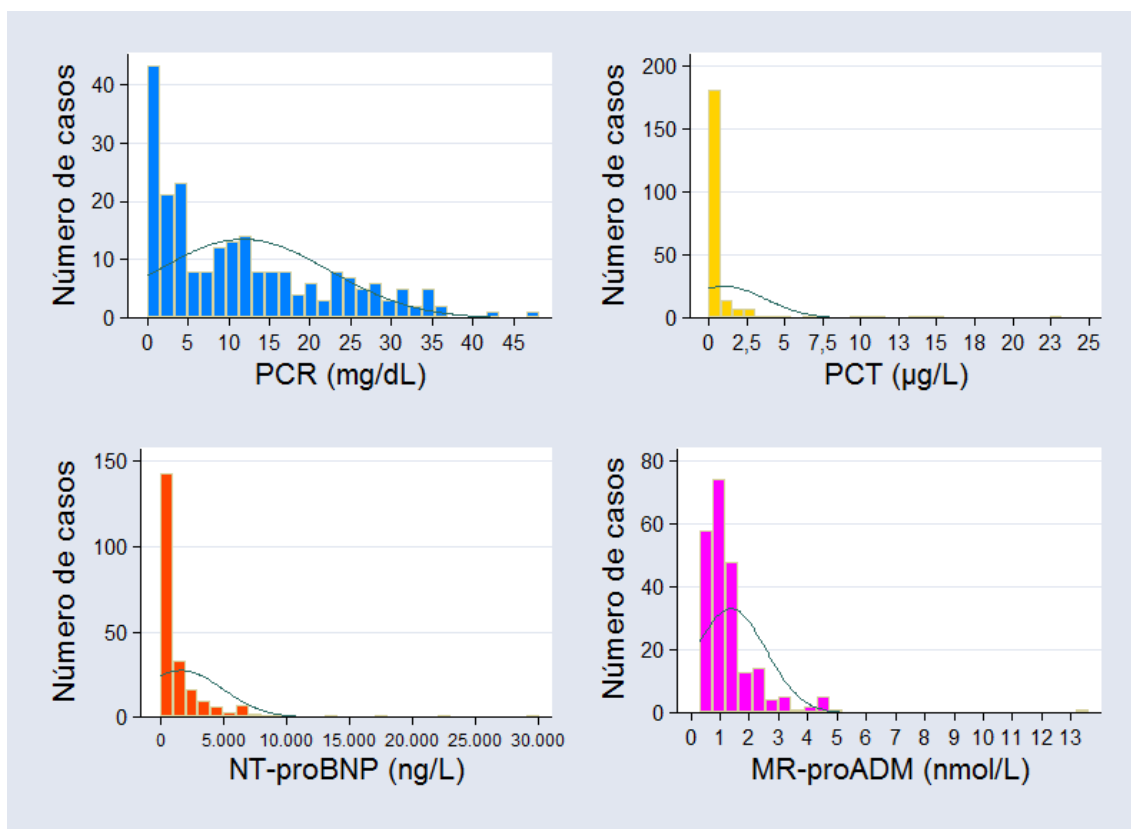
*Ácido láctico fue determinado únicamente en 122 casos

Los principales biomarcadores analizados en nuestra cohorte fueron la PCR, la PCT, el NT-proBNP y la MR-proADM, siendo ésta última la variable independiente a estudio en la hipótesis planteada. Todos los biomarcadores presentan una distribución no normal con asimetría positiva. Su descripción se representa en la **Tabla 11** y en la **Figura 14**.

Tabla 11. Valores estadísticos de los principales biomarcadores

Biomarcadores	Mínimo	P ₂₅	Mediana (RIC)	P ₇₅	Máximo
PCR (mg/dL)	0,1	2,7	9,15 (15,7)	18,4	48,2
PCT (µg/L)	0,02	0,07	0,13 (0,47)	0,54	23,27
NT-proBNP (ng/L)	5	160	510 (1.518)	1.678	30.100
MR-proADM (nmol/L)	0,33	0,75	1,08 (0,8)	1,55	13,6

Figura 14. Distribución de los biomarcadores en la cohorte NACURG

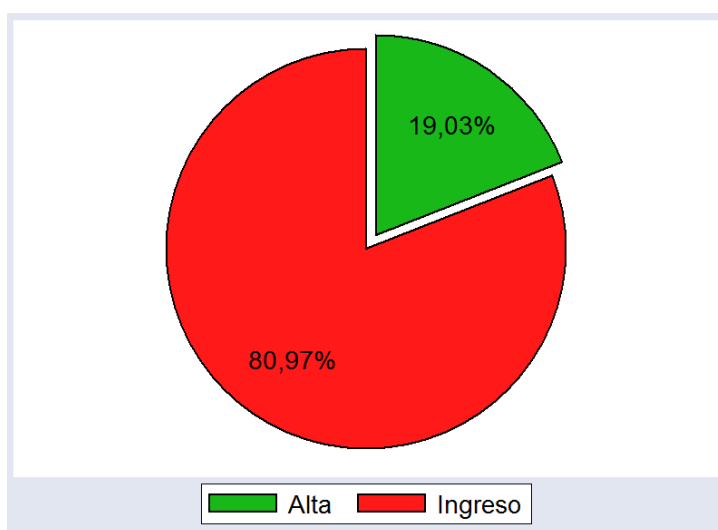


5.1.6. MANEJO CLÍNICO-TERAPÉUTICO DE LA NAC EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

5.1.6.1. LUGAR DE TRATAMIENTO

Ciento ochenta y tres pacientes, el 81% de la cohorte NACURG, fueron tratados de forma intrahospitalaria, mientras que en 43 pacientes (19%) se decidió el tratamiento ambulatorio (**Figura 15**). Los pacientes que fueron hospitalizados tuvieron una mediana de estancia de 7 días (RIC 6 días).

Figura 15. Decisión del lugar de tratamiento



5.1.6.2. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS

Se solicitaron hemocultivos al 84,7% de los pacientes que acabaron hospitalizados (155 casos) y al 46,5% de los pacientes que fueron dados de alta (20 casos). El 89,7% de los hemocultivos extraídos fueron negativos, en el 7,7% se obtuvo un aislamiento atribuido a un microorganismo contaminante y en 6 pacientes, 3,9% del total de hemocultivos solicitados se diagnosticó bacteriemia secundaria a la NAC. En todos los casos el microorganismo no contaminante aislado en hemocultivos fue el neumococo.

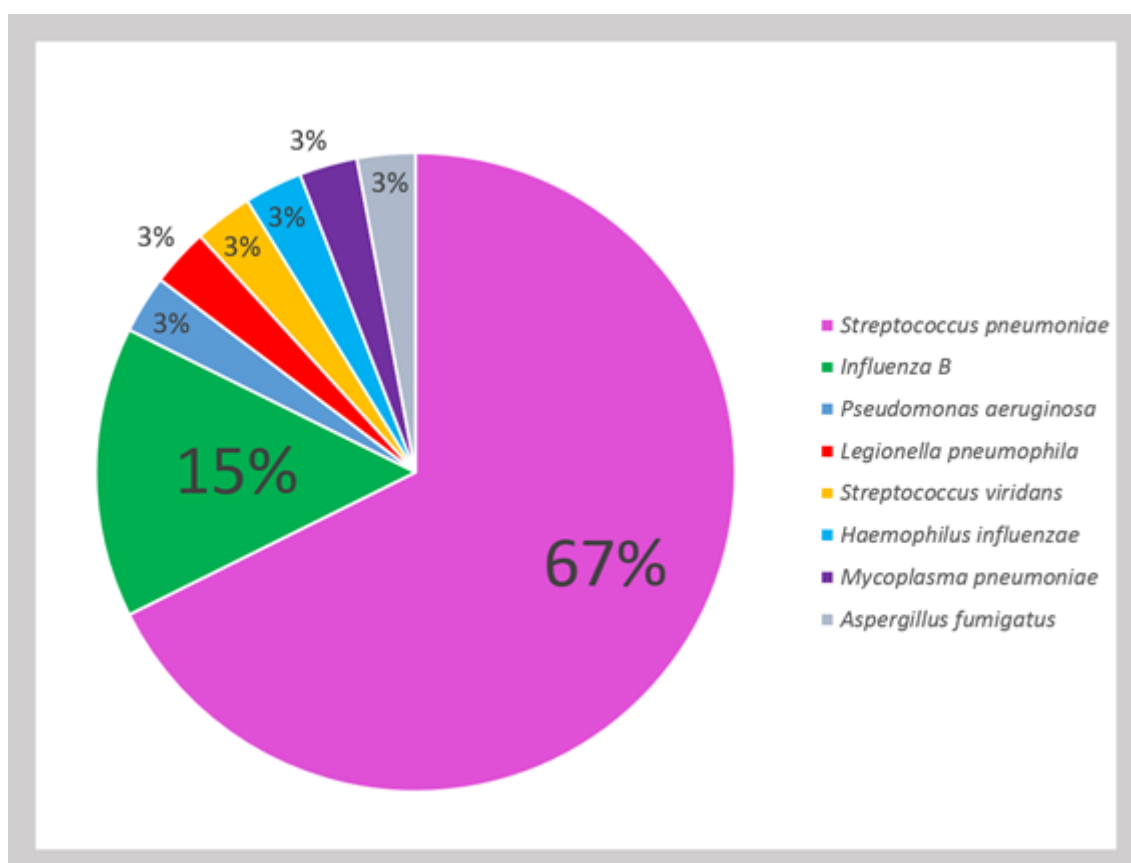
Se analizó el esputo en 99 pacientes, consiguiéndose y diagnóstico microbiológico en 23 casos (23,2%). Los antígenos urinarios de *Legionella pneumophila* y neumococo fueron solicitados en 184 pacientes, permitiendo el diagnóstico de NAC por *L. pneumophila* en un caso (0,5%) y NAC por neumococo en 10 casos (10,3%). Se recogió exudado nasofaríngeo para realizar test rápido y técnica de reacción en cadena de la polimerasa para virus Influenza en 13 pacientes confirmándose infección por virus Influenza B en 5 de ellos (38,5%). La **Tabla 12** resume las pruebas microbiológicas solicitadas en la cohorte NACURG y sus resultados, clasificando a los pacientes en función del destino tras el diagnóstico de NAC, ingreso o alta hospitalaria desde el servicio de urgencias.

Tabla 12. Resultados de las pruebas microbiológicas en función del destino del paciente tras el diagnóstico de NAC

Pruebas microbiológicas	Solicitudes n/N (%)	Resultados n/N (%)
Hemocultivos	Hospitalizados: 155/183 (84,7%)	Positivo 6/155 (3,9%)
		Negativo 137/155 (88,4%)
		Contaminado 12/155 (7,7%)
	Datos de alta: 20/43 (46,5%)	Positivo 0/20 (0%)
		Negativo 20/20 (100%)
		Contaminado 0/20 (0%)
Esputo	Hospitalizados: 93/183 (50,8%)	Positivo 21 (22,6%)
		Negativo 72 (77,4%)
	Datos de alta: 6/43 (14%)	Positivo 2/6 (33,3%)
		Negativo 4/6 (66,7%)
Ag urinario de Legionella	Hospitalizados: 167 (91,3%)	Positivo 1/167 (0,6%)
		Negativo 166/167 (99,4%)
	Datos de alta: 17/43 (39,5%)	Positivo 0/17 (0%)
		Negativo 17/17 (100%)
Ag urinario de neumococo	Hospitalizados: 167/183 (91,3%)	Positivo 18/167 (10,8%)
		Negativo 149/167 (89,2%)
	Datos de alta: 17/43 (39,5%)	Positivo 1/17 (5,9%)
		Negativo 16/17 (89,2%)
Pruebas serológicas	Hospitalizados: 7/183 (3,8%)	Negativo 7/7 (100%)
	Datos de alta: 2/43 (4,7%)	Positivo ½ (50%)
		Negativo ½ (50%)
Técnica de reacción en cadena de la polimerasa para Influenza	Hospitalizados: 13/183 (7,1%)	Positivo 5/13 (38,46%)
		Negativo 8/13 (61,5%)
Líquido pleural	Hospitalizados: 5/183 (2,7%)	Positivo 1/5 (20%)
		Negativo 4/5 (80%)
LBA	Hospitalizados 1/183 (0,6)	Positivo 1/1 (100%)

Finalmente, se consiguió aislamiento microbiológico en 34 pacientes (15%) de la cohorte NACURG, siendo *S. pneumoniae* el microorganismo más frecuentemente aislado (67,7%) (**Figura 16**). Se obtuvo diagnóstico etiológico en 32 pacientes hospitalizados (17,5%) y en 2 pacientes dados de alta desde el servicio de urgencias (4,7%).

Figura 16. Microorganismos aislados en la cohorte NACURG

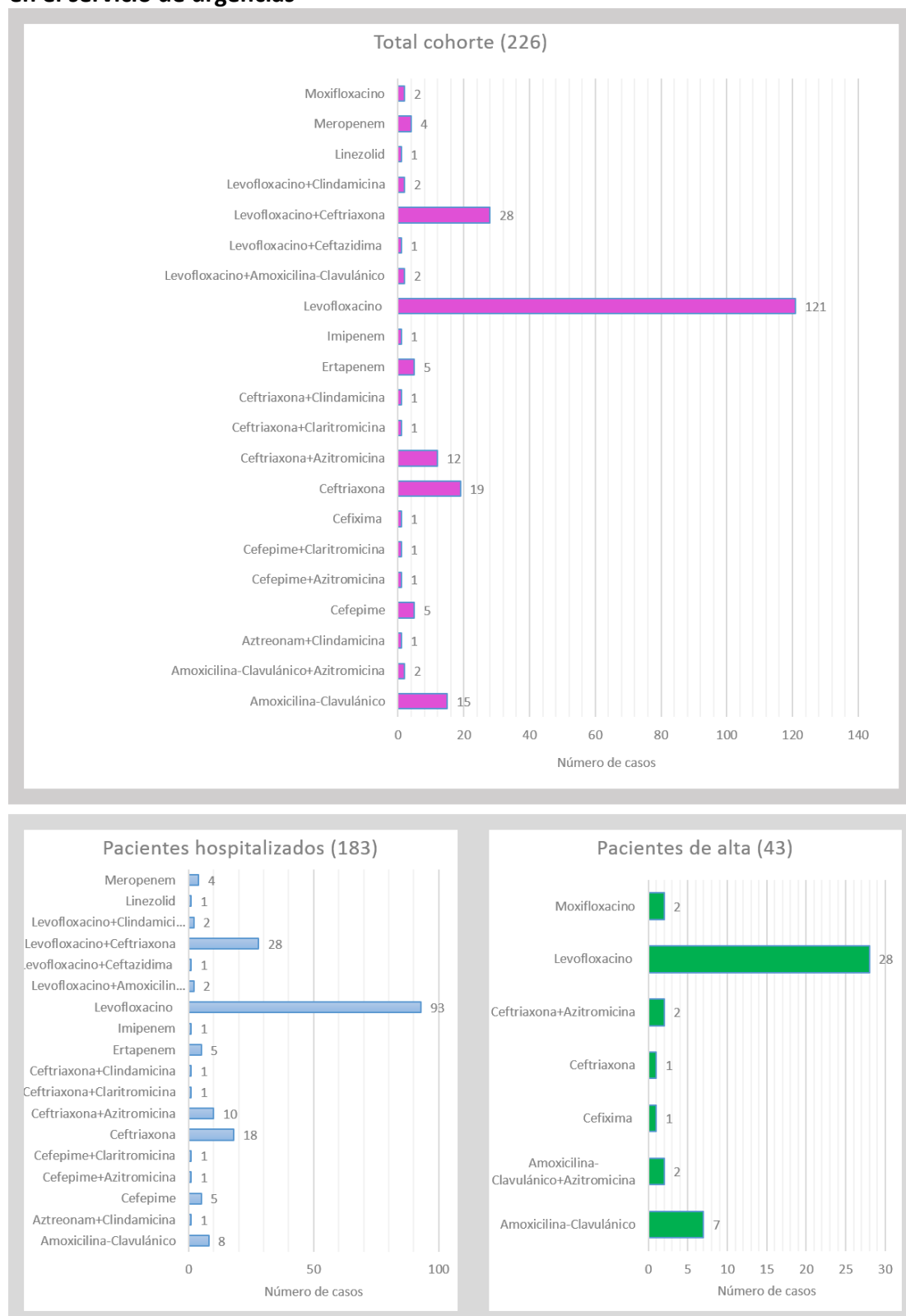


5.1.6.3. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PAUTADO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

A todos los pacientes de la cohorte se les pautó antibioterapia empírica desde el servicio de urgencias siendo el tiempo de demora de inicio de la primera dosis de antibiótico de 3 horas (RIC 3 horas), para pacientes hospitalizados, y de 2,5 horas (RIC 2,5 horas), para pacientes en los que se decidió tratamiento

domiciliario. El tratamiento antibiótico empírico pautado se resume en la **Figura 17**.

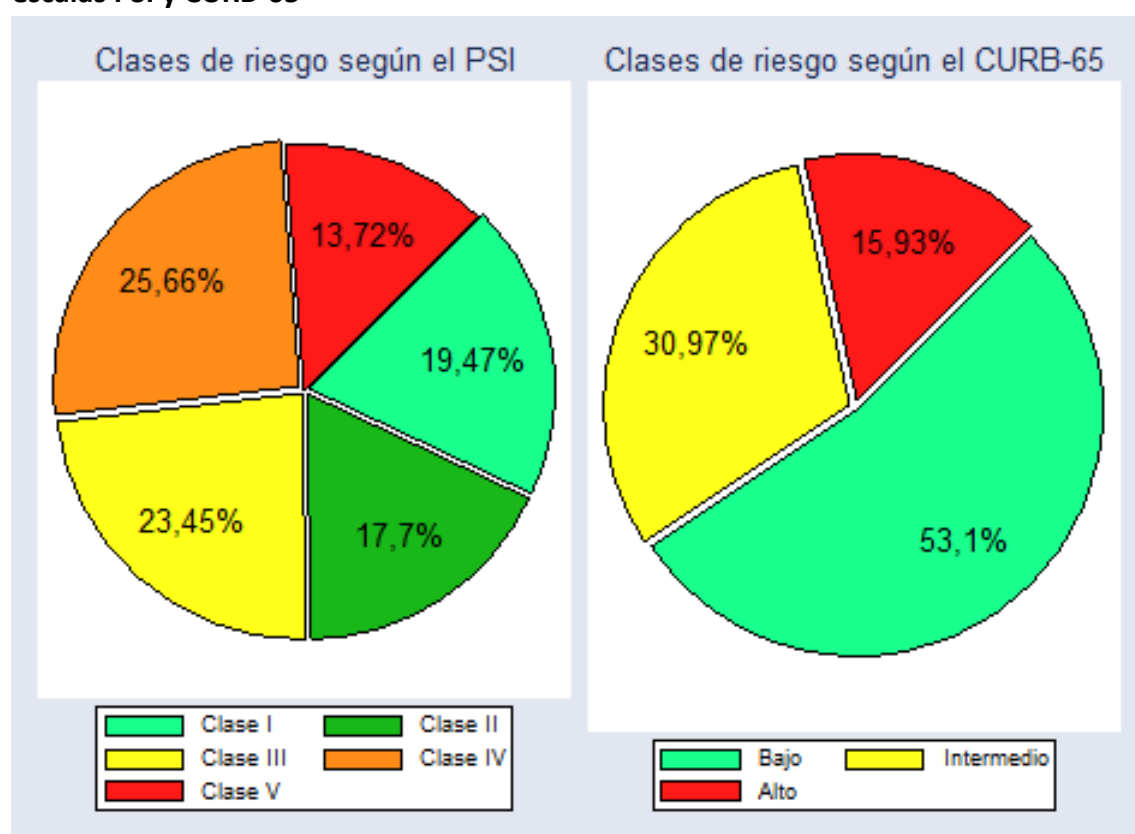
Figura 17. Frecuencia con la que se administraron los distintos antibióticos empíricos en el servicio de urgencias



5.1.7. ESCALAS DE GRAVEDAD DE LA NAC

El valor mediano de la escala PSI fue 84 (RIC 49); el 39,4% de los pacientes (89 casos) tuvieron una NAC grave con PSI IV o V. El valor mediano de la escala CURB-65 fue 0 puntos (RIC 1 punto), 36 pacientes (15,9%) tuvieron NAC de alto riesgo definida por CURB-65 de 3 o más puntos. La **Figura 18** muestra la distribución de los pacientes en función de las principales escalas de gravedad PSI y CURB-65.

Figura 18. Distribución de la cohorte en función de la gravedad establecida por las escalas PSI y CURB-65



El 13,3% de la cohorte (30 pacientes) presentaba al menos 1 criterio mayor o 3 criterios menores de NAC grave según la IDSA/ATS¹. La distribución de la muestra en función de los criterios de ingreso en UCI recomendados por esta guía de consenso se resume en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Distribución de la cohorte NACURG según criterios de ingreso en UCI de la IDSA/ATS

Criterio de ingreso en UCI	n / N (%)
Necesidad de ventilación mecánica ¹	11/226 (4,9)*
Shock ¹	5/226 (2,1)
FR > 30 rpm ²	9/142 (6,34)
PaO ₂ /FiO ₂ < 250 mmHg ²	22/226 (9,7)
Infiltrado multilobar ²	53/226 (23,5)
Confusión/desorientación ²	17/226 (7,5)
Urea > 45 mg/dL ²	93/226 (41,2)
Plaquetas < 100.000 μ L ²	3/226 (1,3)
Leucocitos < 4.000 células/ μ L ²	2/ 226 (0,9)
T _a <36°C ²	28/ 226 (12,4)
PAS < 90 mmHg ²	5/226 (2,2)

¹ Criterios mayores de ingreso en UCI según la IDSA/ATS

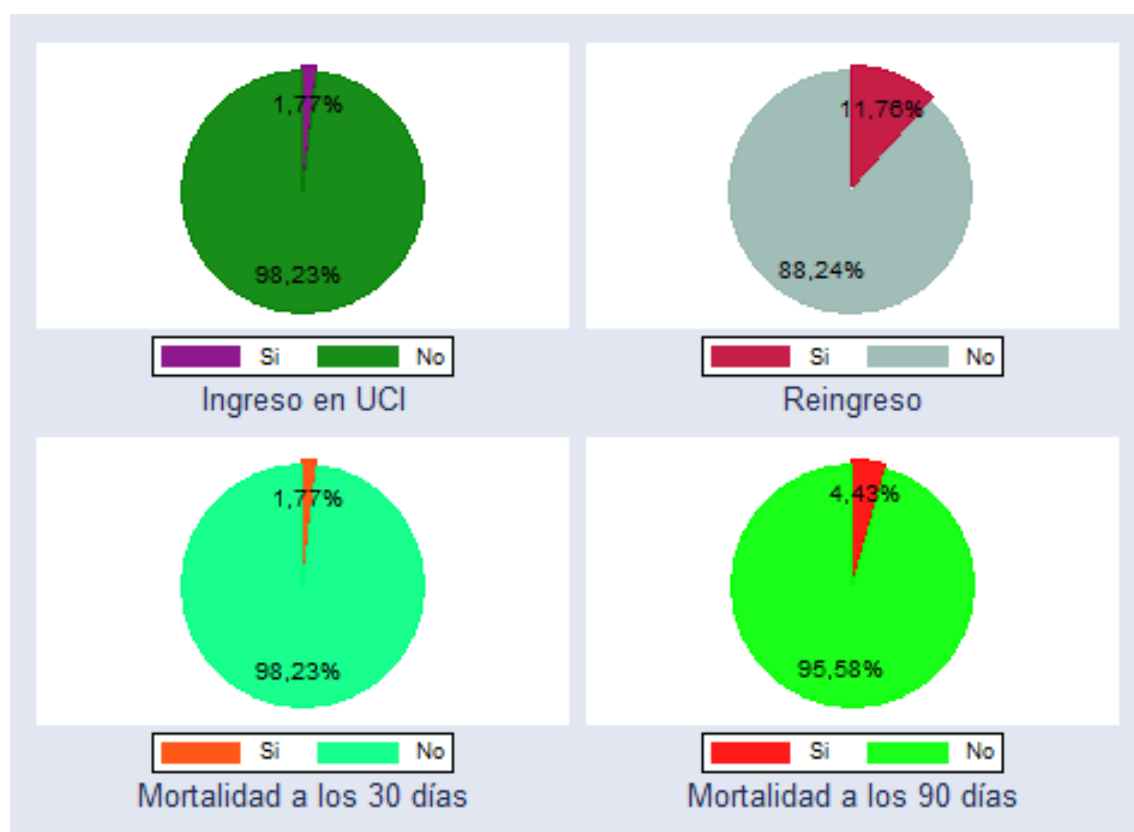
² Criterios menores de ingreso en UCI según la IDSA/ATS

*1 paciente precisó VMI, 10 pacientes VMNI

5.1.8. EVOLUCIÓN DE LA NAC

El 1,8% de la cohorte precisó ingreso en la UCI (4 casos), el 11,8% de los pacientes (26 casos) reingresaron en el primer mes tras haber recibido el alta hospitalaria y la mortalidad fue 1,8%(4 casos) y 4,4% (10 casos) a los 30 y 90 días, respectivamente (**Figura 19**).

Figura 19. Evolución de la NAC

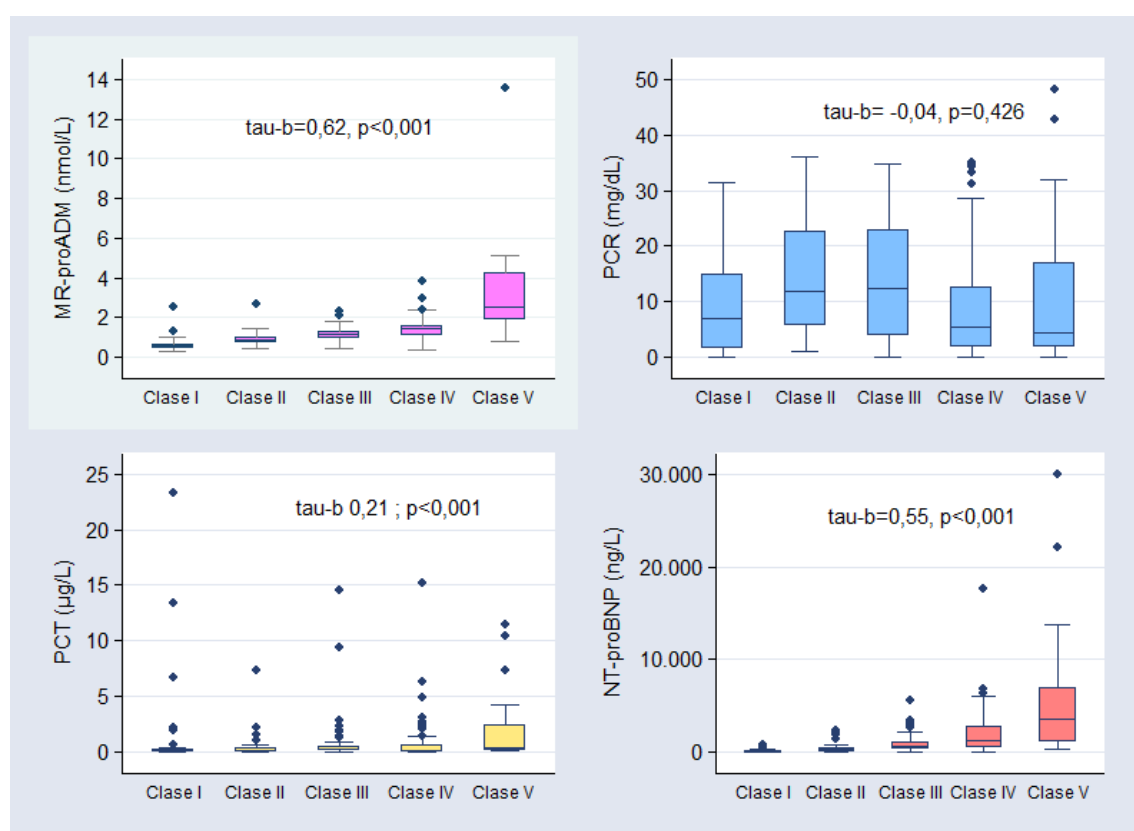


5.2. RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PROADRENOMEDULINA Y GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

5.2.1. RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE MR-PROADM Y LAS ESCALAS PRONÓSTICAS DE GRAVEDAD

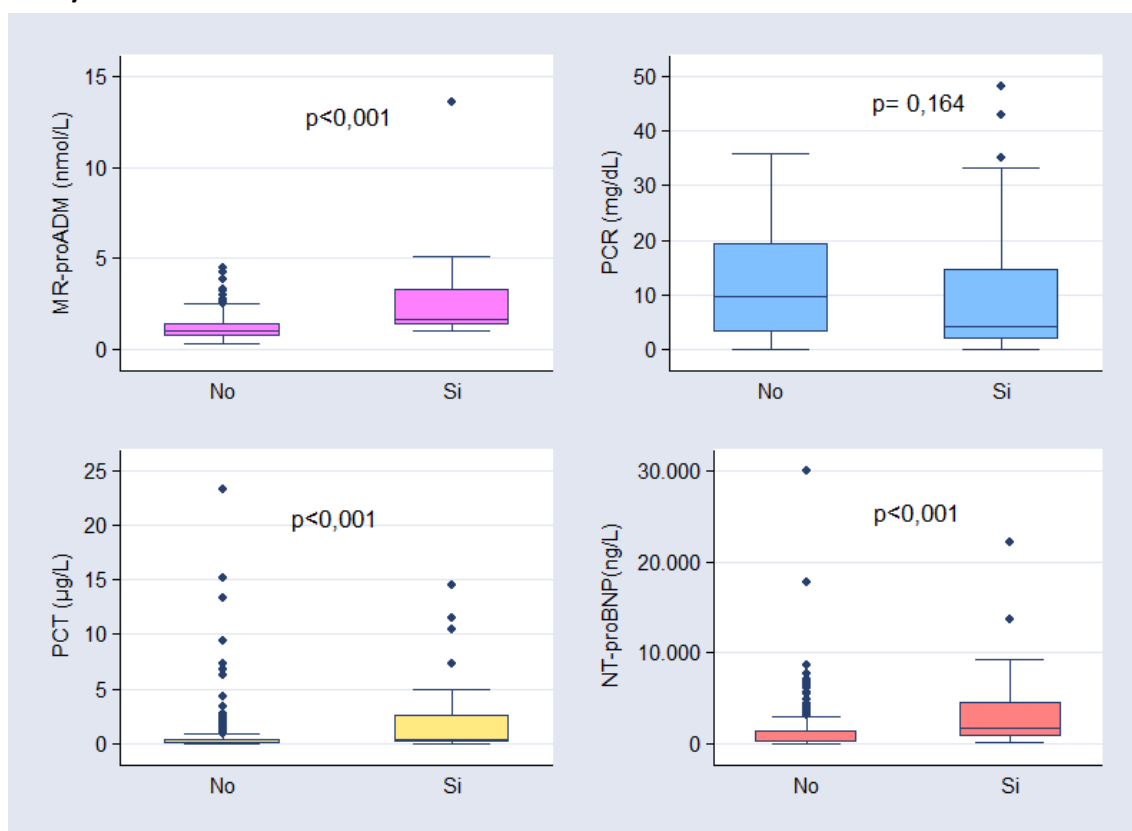
Encontramos una correlación creciente significativa entre los niveles de MR-proADM y las clases de gravedad de la NAC establecidas por el PSI, siendo esta relación superior a la encontrada con otros biomarcadores como la PCT y el NT-proBNP. Los niveles de PCR no se relacionaron con la clase de gravedad definida por la escala PSI (**Figura 20**).

Figura 20. Niveles de biomarcadores y gravedad de la NAC definida por el PSI



Similar relación se encontró entre los niveles de MR-proADM y las clases de riesgo definidas por la escala CURB-65 (τ -b 0,51; $p < 0,001$). Con respecto a la escala de NAC grave propuesta por la IDSA/ATS la MR-proADM fue significativamente mayor en pacientes que cumplían criterios de ingresar en una UCI (mediana y RIC 1,70 [1,9] vs 1,03 [0,74]; $p < 0,001$) (**Figura 21**).

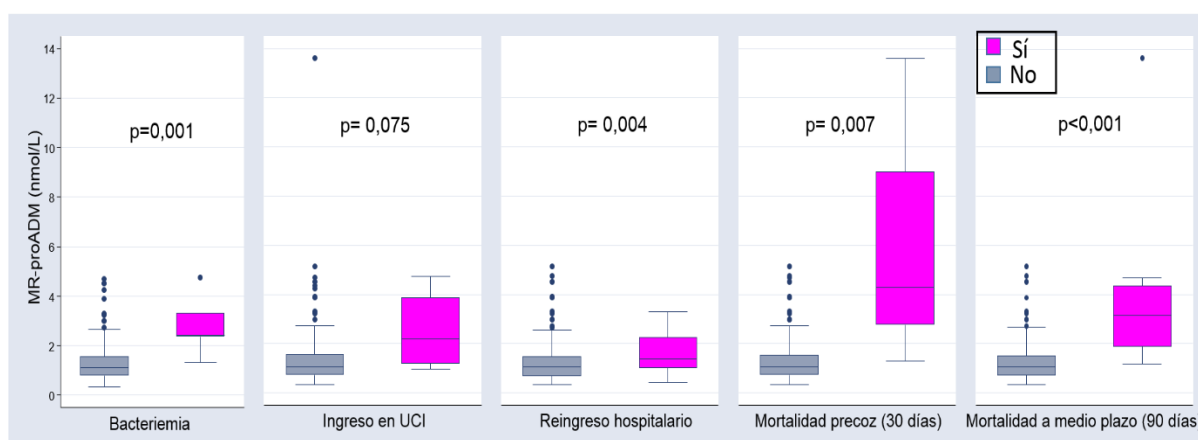
Figura 21. Niveles de biomarcadores y criterios de ingreso en UCI propuestos por la IDSA/ATS¹



5.2.2. RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE MR-PROADM Y VARIABLES RELACIONADAS CON MALA EVOLUCIÓN DE LA NAC

Los niveles de MR-proADM fueron más altos en los pacientes que ingresaron en el hospital (mediana [RIC]: 1,21 [0,71] vs 0,58 [0,38]; $p<0,001$). También se encontraron niveles significativamente mayores en aquellos casos que presentaron bacteriemia (2,42 [0,93] vs 1,11 [0,75]; $p=0,001$), los que reingresaron precozmente tras el alta hospitalaria (1,39 [1,23] vs 1,05 [0,77]; $p=0,004$) y los que fallecieron tanto a los 30 (4,3 [6,21] vs 1,07 [0,8]; $p=0,007$) como a los 90 días (3,15 [2,47] vs 1,06 [0,79]; $p<0,001$). En pacientes que ingresaron en la UCI los niveles de MR-proADM fueron superiores (2,21 [2,67] vs 1,07[0,81]; $p=0,075$) pero sin alcanzar la significación estadística (**Figura 22**).

Figura 22. Niveles de MR-proADM según distintas variables relacionadas con la gravedad de la NAC



5.2.3. NIVELES DE MR-proADM Y PREDICCIÓN PRECOZ DE BACTERIEMIA EN PACIENTES CON NAC

Para predecir el desarrollo de bacteriemia, la MR-proADM consiguió un AUC de 0,89 (IC 95% 0,78-1), significativamente superior al AUC obtenida por la PCR y superior aunque sin diferencias significativas al AUC obtenida por la escala PSI y por otros marcadores analíticos no incluidos en el PSI, como la PCT y el NT-proBNP (**Tabla 14**). El punto de corte de 1,5 nmol/L consiguió predecir bacteriemia con una sensibilidad de 83%, especificidad de 72 %, razón de verosimilitud para positivos (RV+) de 2,9 y razón de verosimilitud para negativos (RV-) de 0,2.

Tabla 14. Curvas ROC de la escala PSI y los distintos biomarcadores para predecir bacteriemia

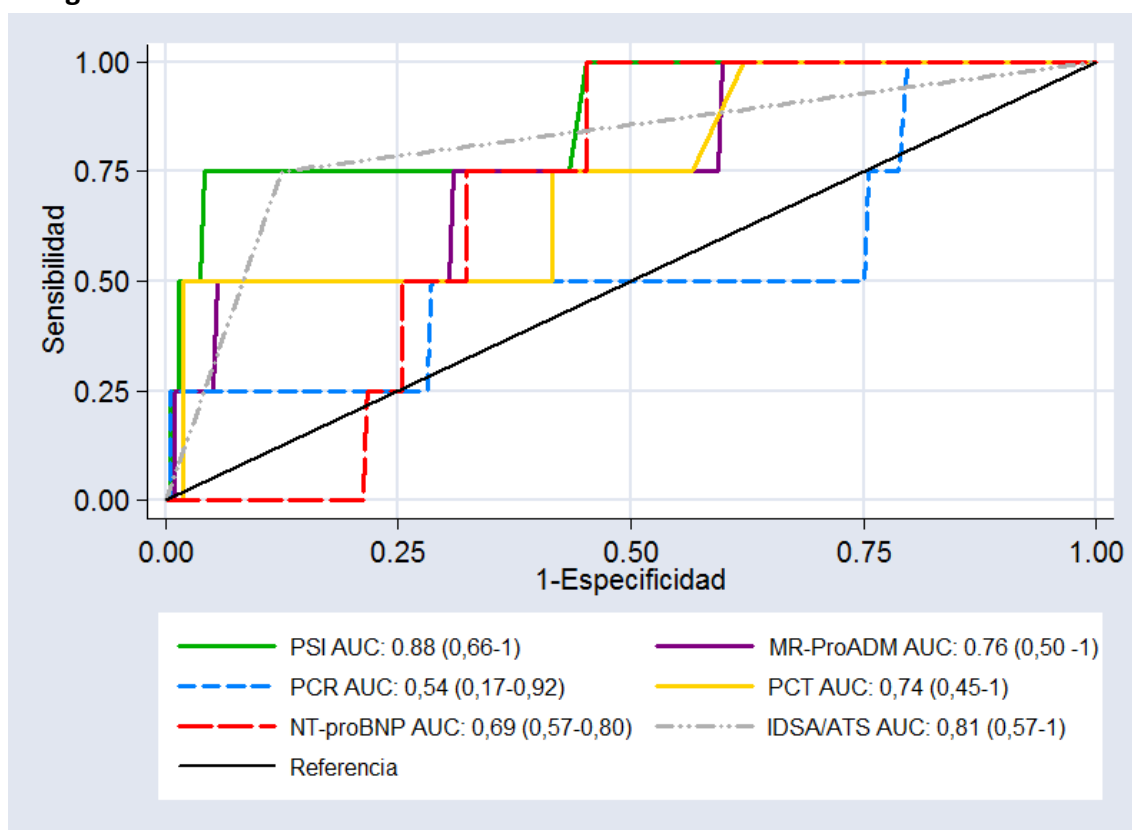
Factores pronósticos	AUC	IC 95%	p
MR-proADM (nmol/L)	0,89	0,78-1	-
PSI (puntos)	0,79	0,57-1	0,126
PCR (mg/dL)	0,55	0,29-0,81	0,036
PCT (µg/L)	0,82	0,66-0,98	0,487
NT-proBNP (ng/L)	0,89	0,79-1	0,985

p: significación estadística resultado de comparar las curvas ROC ofrecidas por los niveles de MR-proADM con el resto de biomarcadores y el PSI para predecir bacteriemia.

5.2.4. NIVELES DE MR-PROADM Y PREDICCIÓN DE VARIABLES RELACIONADAS CON LA MALA EVOLUCIÓN DE LA NAC

El potencial para predecir el ingreso en UCI de los distintos biomarcadores, la escala pronóstica PSI y la escala de NAC grave propuesta por la IDSA/ATS, así como su significación estadística se muestran en la **Figura 23**.

Figura 23. Curvas ROC de distintos biomarcadores y escalas de gravedad para predecir el ingreso en UCI

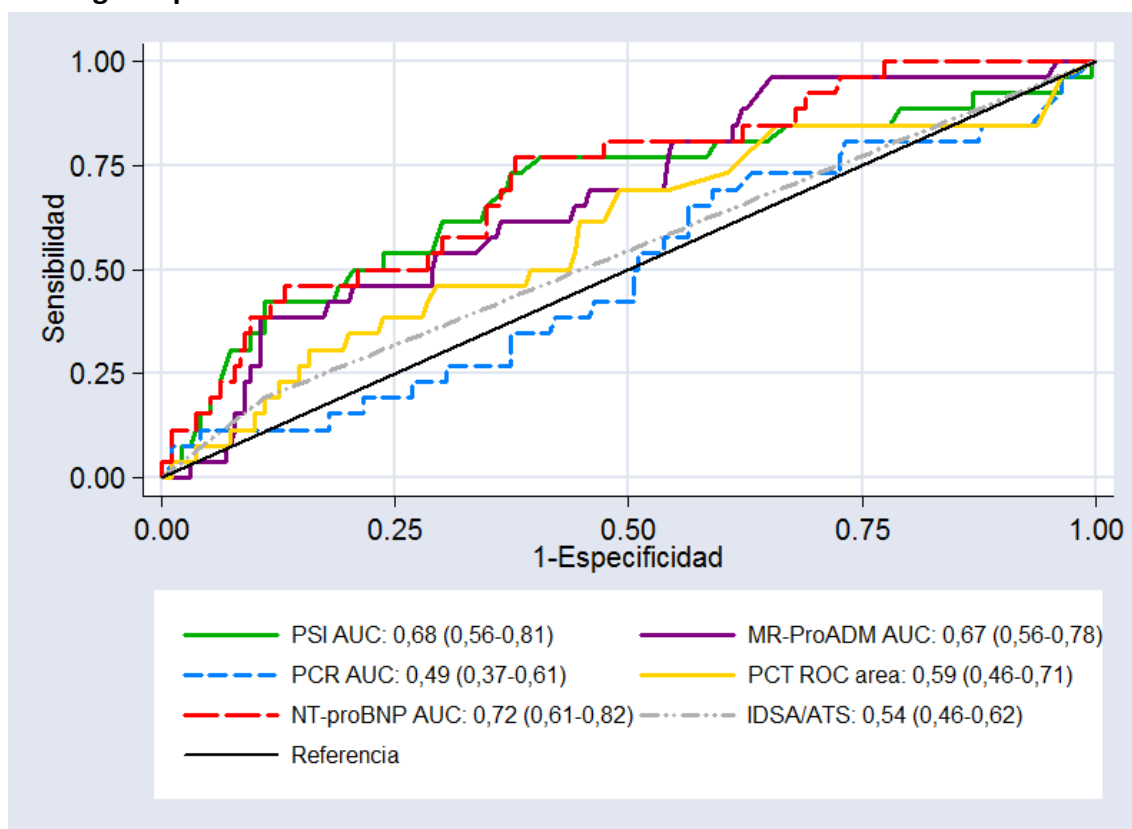


La escala pronóstica PSI no fue significativamente mejor, para predecir el ingreso en la UCI, que los niveles de MR-proADM determinados en el servicio de urgencias ($p=0,050$). Tampoco lo fue la escala propuesta por la IDSA/ATS para predecir ingreso en UCI ($p=0,415$). La MR-proADM obtuvo un AUC superior al NT-proBNP y la PCT pero sin alcanzar la significación estadística. Un punto

de corte de MR-proADM de 1,4 nmol/L consiguió una sensibilidad de 75%, especificidad de 68%, RV+ de 2,4 y RV- de 0,4.

Con respecto a la predicción del reingreso hospitalario precoz, la MR-proADM fue similar a la escala PSI (AUC 0,67 [0,56-0,78] vs 0,68 [0,56-0,81]; $p=0,830$). El mejor de los biomarcadores fue el NT-proBNP con AUC para predecir reingreso hospitalario de 0,72 (0,61-0,82), aunque no fue significativamente superior a la MR-proADM ($p=0,279$) (**Figura 24**).

Figura 24. Curvas ROC de distintos biomarcadores y escalas de gravedad para predecir el reingreso precoz.



Un punto de corte en los niveles de MR-proADM de 0,75 nmol/L consiguió una sensibilidad de 96%, especificidad de 28%, RV+ de 1,3 y RV- de 0,14 para predecir el reingreso hospitalario en el primer mes.

5.3. PROADRENOMEDULINA Y PREDICCIÓN DE MALA EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (OBJETIVO PRIMARIO)

5.3.1. VARIABLES RELACIONADAS CON MALA EVOLUCIÓN DE LA NAC

Se definió como mala evolución de la NAC la presencia de la variable combinada evento adverso (ingreso en la UCI, reingreso hospitalario o mortalidad a los 30 días del diagnóstico), que se encontró en 33 casos, el 14,6% de la cohorte. Las variables independientes que se relacionaron con la aparición de un evento adverso y su significación estadística se resumen en la **Tabla 15**.

Tabla 15. Relación entre las distintas variables independientes y el desarrollo de un evento adverso

Variables independientes	Con evento adverso	Sin evento adverso	p
Totales, n (%)	33 (14,6)	193 (85,4)	
Edad (años), mediana (RIC)	80,9 (13,9)	74,6 (29,1)	0,034
Sexo varón, n (%)	21 (63,6)	104 (53,9)	0,298
Charlson \geq 3, n (%)	14 (42,4)	35 (18,1)	0,002
Antibiótico previo, n (%)	8 (24,2)	52 (27)	0,733
Tiempo demora (h), mediana (RIC)	2,75 (3)	3 (3)	0,112
Signos clínicos			
Confusión, n (%)	8 (24,2)	9 (4,7)	<0,001
FR > 30 rpm, n (%)	4 (12,1)	6 (3,1)	0,042
PAS < 90 mmHg, n (%)	1 (3,0)	4 (2,1)	0,549
T \leq 35 o > 40°C, n (%)	3 (9,1)	19 (9,8)	1,000
FC>125 lpm, n (%)	4 (12,1)	9 (4,7)	0,103

Continúa Tabla 15...

...Continuación Tabla 15

Signos radiológicos			
Extensión, n (%)			0,152
Unilobar	22 (66,7)	151 (78,2)	
Multilobar	11 (33,3)	42 (21,8)	
Derrame pleural, nº (%)	6(18,2)	14(7,3)	0.088
Variables analíticas			
Leucocitos (células/ μ L), mediana (RIC)	14,4x10 ³ (8x10 ³)	11,9x10 ³ (7,7x10 ³)	0,079
Plaquetas/ μ L, mediana (RIC)	196x10 ³ (12,4x10 ³)	221x10 ³ (107x10 ³)	0,161
Urea (mg/dL), mediana (RIC)	47(43)	36(26)	0,005
Sodio (mmol/L), mediana (RIC)	136,5(9,5)	137(5)	0,396
Glucosa (mg/dL), mediana (RIC)	138(51)	116(51,5)	0,112
Hematocrito (%), mediana (RIC)	39,2(6,2)	39,8(5,1)	0,730
pH, mediana (RIC)	7,40(0,15)	7,44(0,07)	0,027
PaO ₂ (mmHg), mediana (RIC)	61(16)	62(13)	0,830
Biomarcadores			
Ácido láctico (mmol/L), mediana (RIC)*	2(1,6)	1,4(0,9)	0,010
PCR (mg/dL), mediana (RIC)	9,1(14)	9,4(16,1)	0,773
PCT (μ g/L)	0,22(1,43)	0,12(0,37)	0,019
NT-proBNP (ng/L)	1621(3231)	384(1236)	<0,001
MR-proADM (nmol/L)	1,56(1,37)	1,05(0,77)	<0,001
Lugar de tratamiento			0,539
Ambulatorio, n (%)	5 (11,6)	38 (19,7)	
Hospitalizado, n (%)	28 (84,8)	155 (80,3)	
PSI (puntos), nº (%)			<0,001
I, II, III	10(30,3)	127(65,8)	
IV	9(27,3)	49(25,4)	
V	14(42,4)	17(8,8)	

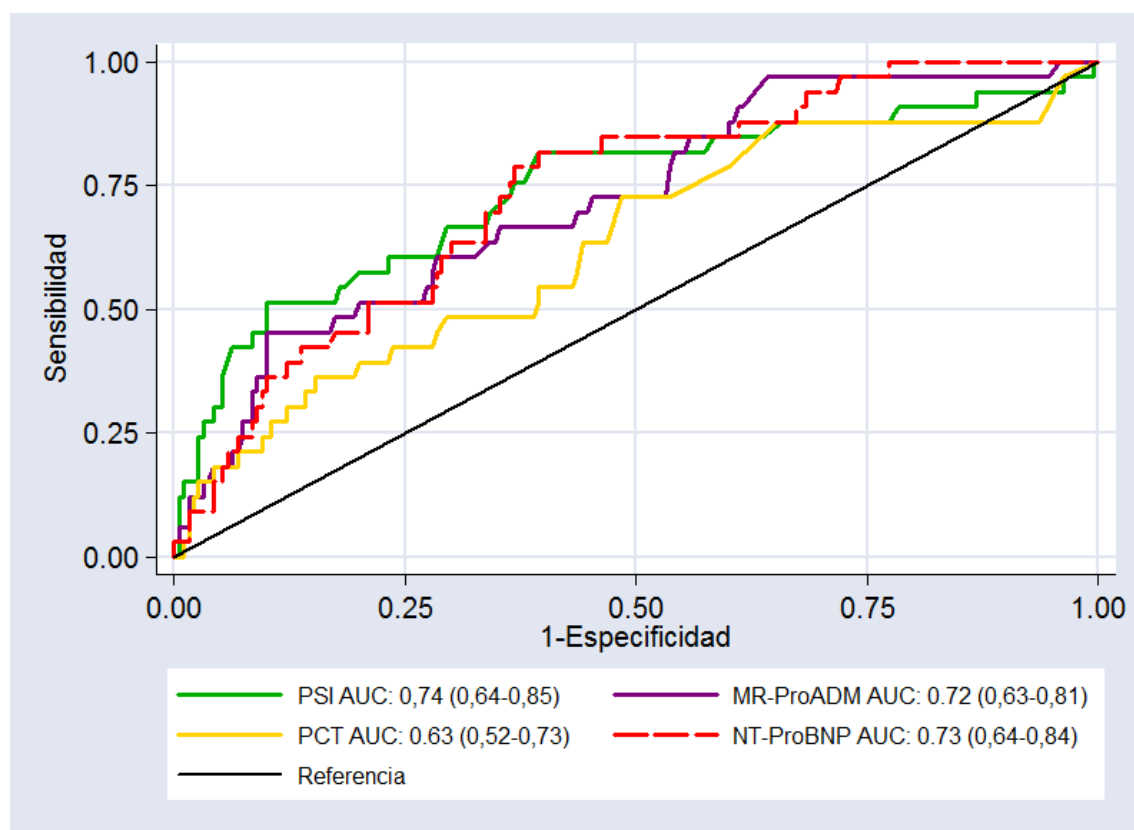
p: grado de significación estadística.

*Los niveles de ácido láctico sólo estuvieron disponibles en 122 pacientes, el 54% de la cohorte, por lo que no se incluyeron en el análisis multivariante

5.3.2. NIVELES DE MR-PROADM Y OTROS BIOMARCADORES Y PREDICCIÓN DE EVENTO ADVERSO

Se realizó análisis ROC (Receiver Operating Characteristic) para predecir la probabilidad de presentar evento adverso calculando la sensibilidad mediante los pacientes que presentaron algún evento adverso durante el seguimiento ($n=33$) y la especificidad mediante los pacientes que no presentaron ningún evento adverso al final de los 30 días de seguimiento. Se incluyeron en el análisis las variables independientes continuas no contenidas en el PSI que fueron significativas en el análisis univariante, salvo el lactato que sólo estuvo disponible en 122 pacientes. La mayor AUC fue obtenida por el PSI 0,74(0,64-0,85) aunque no fue significativamente superior que el resto de variables estudiadas: MR-proADM, NT-proBNP y PCT ($p>0,05$), **Figura 25**.

Figura 25. Curvas ROC de los distintos biomarcadores para predecir evento adverso



El punto de corte de MR-proADM elegido para predecir evento adverso fue 0,85 nmol/L, con una sensibilidad de 97%, especificidad de 36%, RV+ de 1,5 y RV- de 0,08. Un punto de corte de 1,3 nmol/l obtuvo una sensibilidad de 64%, especificidad de 65%, RV+ y RV- de 1,83 y 0,56, respectivamente.

5.3.3. USOS DE MODELOS COMBINADOS PARA LA PREDICCIÓN DE EVENTO ADVERSO

Para buscar el mejor modelo predictivo de evento adverso se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binaria. Se incluyeron en el análisis las variables independientes no contenidas en el PSI que fueron significativas en el análisis univariante y presentaron una capacidad predictiva individual al menos satisfactoria ($AUC > 0,70$). El modelo que combina PSI y MR-proADM fue el modelo predictivo bien calibrado con mayor bondad de ajuste (menor *Akaike Information Criterion* [AIC]) y que mejor explicaba la incertidumbre de los datos (McFadden's $R^2 = 0,17$). Las características predictivas y de ajuste de los modelos obtenidos se resumen en la **Tabla 16**.

Tabla 16. Capacidad de distintos modelos combinados para predecir evento adverso

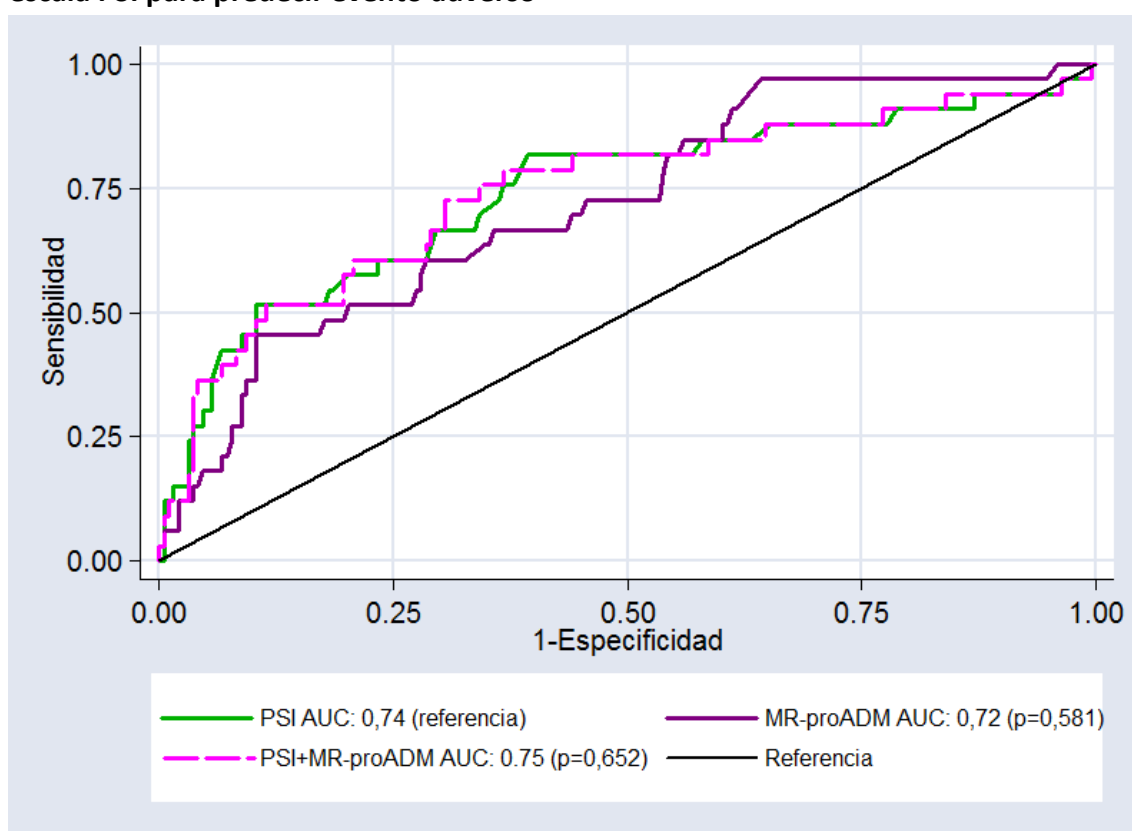
EVENTO ADVERSO							
	OR	IC 95%	p	AIC	AUC	McFadden's R^2	Calibración χ^2 (p)
Modelo1(MMax)			<0,001	170,2	0,75	0,14	240,9(0,17)
PSI	1,02	1,01-1,03					
MR-proADM	1,16	0,77-1,75					
NT-proBNP	1,00	0,99-1,00					
Modelo 2			<0,001	167,4	0,74	0,12	172,6(0,00)
PSI	1,02	1,01-1,03					
Modelo 3			<0,001	168,5	0,75	0,17	240,1(0,17)
PSI	1,02	1,01-1,03					
MR-proADM	1,16	0,79-1,72					

MMax: Modelo máximo que incluye las variables independientes significativas en el análisis univariante con AUC superior a 0,70. OR: Odd ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. p: grado de significación estadística. AIC (Akaike Information Criterion): a menor AIC mayor bondad de ajuste del modelo. AUC (area under the ROC curve): área bajo la curva. McFadden's R^2 : grado de incertidumbre de datos explicado por el modelo. Calibración χ^2 (p): prueba de Hosmer and Lemeshow (significación estadística).

5.3.4. UTILIDAD DE LA MR-PROADM ASOCIADA A LA ESCALA PSI PARA PREDECIR EVENTO ADVERSO

Aunque el modelo combinado PSI + MR-proADM fue el mejor obtenido, su capacidad predictiva no mejoró de forma significativa a la obtenida por la escala PSI aislada (AUC 0,75[0,65-0,85] vs AUC 0,74[0,64-0,85]; $p=0,652$) como se muestra en la **Figura 26**.

Figura 26. Curvas ROC del modelo combinado PSI+MR-proADM comparada con la escala PSI para predecir evento adverso



p: grado de significación estadística obtenido al comparar la AUC del PSI con la obtenida por la MR-proADM y la obtenida por el modelo que combina el PSI y la MR-proADM.

Para valorar si el uso de la MR-proADM combinado con la escala PSI mejoraba la clasificación del riesgo del paciente con respecto al PSI aislado se calculó el Índice de Reclasificación Neta (NRI). Según estudios previos¹³⁸ se utilizaron 4 categorías de riesgo, considerando de bajo riesgo una probabilidad de evento adverso inferior al 5%, alto riesgo una probabilidad mayor de 20% y 2

categorías de riesgo intermedio. Para los casos en los que hubo un evento adverso se consideró mejoría de la clasificación de riesgo si los individuos fueron desplazados a una categoría superior al añadir MR-proADM, se consideró empeoramiento de la clasificación de riesgo si los individuos fueron desplazados a una categoría inferior. Para el grupo de casos sin mala evolución de la NAC fue a la inversa. Los resultados de este análisis se exponen en la **Tabla 17**.

Tabla 17. Tabla de reclasificación de riesgo de evento adverso de PSI asociado a MR-proADM y comparado con el PSI aislado

Total cohorte NACURG, N=226									
Evento adverso	PSI+MR-proADM						Reclasificados		
PSI	<5%	5-10%	10-20%	>20%	Total		Incremento de riesgo	Decremento del riesgo	NET correctamente reclasificados
Pacientes con evento adverso (n=33)									
<5%	2	1	0	0	3		1(3.03%)	0(0%)	1(3.03%)
5-10%	0	3	0	0	3				
10-20%	0	0	10	0	10				
>20%	0	0	0	17	17				
TOTAL	2	4	10	17	33				
Pacientes sin evento adverso (n=193)									
<5%	29	3	0	0	32		3(1.55%)	12(6.22%)	9(4.66%)
5-10%	0	59	0	0	59				
10-20%	0	5	67	0	72				
>20%	0	0	7	23	30				
TOTAL	29	67	74	23	193				
						Total	4	12	10

El uso de la MR-proADM combinado con la escala PSI permitió que 10 pacientes fueran correctamente clasificados. El Índice de mejoría de la reclasificación (NRI, *net reclassification improvement*) fue estadísticamente significativo del 7,69% ($p=0,034$), con un porcentaje de mejoría de 3,03% ($p=0,317$) y 4,66% ($p=0,020$) para eventos y no eventos respectivamente.

5.4. PROADRENOMEDULINA Y PREDICCIÓN DE MORTALIDAD POR NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (OBJETIVO SECUNDARIO)

5.4.1. VARIABLES INDEPENDIENTES RELACIONADAS CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON NAC

Cuatro pacientes, el 1,8% de la cohorte, fallecieron a los 30 días del diagnóstico (mortalidad a corto plazo) y 10 pacientes, el 4,4% de la cohorte, fallecieron a los 90 días de la consulta al servicio de urgencias (mortalidad a medio plazo). Las variables independientes epidemiológicas, de exploración física, analíticas y los biomarcadores determinados y su relación con la mortalidad tanto a corto como a medio plazo se resumen en la **Tabla 18**.

Tabla 18. Variables independientes relacionadas con la mortalidad a corto y medio plazo

Variables independientes	Mortalidad a corto plazo			Mortalidad a medio plazo		
	Sí	No	p	Sí	No	p
Totales, n (%)	4(1,8)	222(98,2)	-	10(4,4)	216(95,6)	-
Edad (años), mediana (RIC)	85,5(5,9)	75,2(28)	0,022	87,1(5,5)	74,2(28,0)	<0,001
Sexo masculino, n° (%)	4(100)	121(54,5)	0,029	9(90)	116(53,7)	0,014
Charlson≥3, n° (%)	2(50)	47(21,2)	0,193	6(60)	43(19,9)	0,008
Antibiótico previo, n° (%)	1(25)	59(26,6)	0,933	1(10)	59(27,4)	0,183
Tiempo demora (h), mediana (RIC)	1,1(2,65)	3(3)	0,028	2(3)	3(3)	0,769
Signos clínicos						
Confusión, n° (%)	2(50)	15(6,8)	0,022	3(30)	14(6,5)	0,029
FR > 30 rpm, n° (%)	1(25)	9(4,1)	0,144	3(30)	7(3,2)	0,005
PAS < 90 mmHg, n° (%)	0(0)	5(2,3)	0,671	0(0)	5(2,3)	0,499
Tª<35 o > 40°C, n° (%)	0(0)	22(9,9)	0,364	0(0)	13(6,0)	0,983
FC>125 lpm, n° (%)	0(0)	13(5,9)	0,490	1(10)	21(9,7)	0,271

Continúa Tabla 18...

...Continuación Tabla 18

Variables independientes	Mortalidad a corto plazo			Mortalidad a medio plazo		
	Sí	No	p	Sí	No	p
Totales, n (%)	4(1,8)	222(98,2)	-	10(4,4)	216(95,6)	-
Signos radiológicos						
Extensión, n° (%)			0,517			0,302
Unilobar	2(50)	171(77,0)		6(60)	167(77,3)	
Multilobar	2(50)	51(23,0)		4(40)	49(22,7)	
Derrame pleural, n° (%)	0(0)	20(9,0)	0,388	2(20)	18(8,3)	0,273
Variables analíticas						
Leucocitos (células/ μ L), mediana (RIC)	13,2x10 ³ (12,6 x10 ³)	12,2 x10 ³ (8 x10 ³)	0,599	15,05 x10 ³ (6,8 x10 ³)	12,1 x10 ³ (7,0 x10 ³)	0,288
Plaquetas/ μ L, mediana (RIC)	250 x10 ³ (202 x10 ³)	218 x10 ³ (110 x10 ³)	0,997	264 x10 ³ (193 x10 ³)	215,5 x10 ³ (108,5 x10 ³)	0,420
Urea (mg/dL), mediana (RIC)	92(103,5)	38(27)	0,005	69(94)	36(27)	<0,001
Sodio (mmol/L), mediana (RIC)	139,5(10,5)	137(5)	0,115	137(7)	137(5)	0,111
Glucosa (mg/dL), mediana (RIC)	114(77)	118(54)	0,514	129(49)	117(54)	0,970
Hematocrito (%), mediana (RIC)	40,6(11,3)	39,6(5,4)	0,897	37,2(8,8)	39,7(5,4)	0,229
pH, mediana (RIC)	7,28(0,24)	7,44(0,07)	0,010	7,34(0,15)	7,44(0,07)	0,006
PaO ₂ (mmHg), mediana (RIC)	69,5(41,5)	61,5(14)	0,371	58(21)	62(14)	0,852
Biomarcadores						
Ácido láctico (mmol/L), mediana (RIC) ²	3,1(4,8)	1,5(1)	0,002	1,7(3)	1,5(1)	0,002
PCR (mg/dL), mediana (RIC)	15,1(34,2)	9,2(15,2)	0,137	6,75(18,9)	9,25(15,2)	0,656
PCT (μ g/L)	1,84(5,23)	0,13(0,45)	0,326	0,37(2,36)	0,13(0,43)	0,542
NT-proBNP (ng/L)	4.968(3758)	460(1.422)	0,246	2.572(6.130)	460(1427)	0,033
MR-proADM (nmol/L)	4,30(6,21)	1,07(0,79)	<0,001	3,15(2,47)	1,06(0,79)	<0,001
Lugar de tratamiento			1,00			0,215
Ambulatorio, n (%)	0(0)	43(19,4)		0(0)	43(19,9)	
Intrahospitalario, n (%)	4(100)	179(80,6)		10(100)	173(80,1)	
PSI (puntos), n° (%)			0,006			<0,001
I, II, III	0(0)	137(61,7)		0(0)	137(63,4)	
IV	1(25)	57(25,7)		3(30)	55(25,5)	
V	3(75)	28(12,6)		7(70)	24(11,1)	

p: grado de significación estadística

La MR-proADM y el ácido láctico fueron las únicas variables analíticas no incluidas en la escala PSI que se relacionaron con la mortalidad precoz ($p < 0,05$),

pero los niveles de ácido láctico solo estuvieron disponibles en 122 pacientes. El análisis de la supervivencia a los 30 días para los distintos cuartiles de MR-proADM encontró que ninguno de los fallecidos tenían niveles de MR-proADM dentro de los 2 primeros cuartiles, en uno de ellos los niveles estaban en el tercer cuartil y los otros 3 fallecidos tenían niveles de MR-proADM dentro del cuarto cuartil; sin embargo estas diferencias no fueron significativas (**Figura 27**). Los niveles de MR-proADM, ácido láctico y también los niveles de NT-proBNP se relacionaron con la mortalidad a medio plazo. El análisis de la supervivencia a los 90 días mostró que los cuartiles más altos de MR-proADM se relacionaron con un mayor riesgo de mortalidad a los 90 días (**Figura 28**) a diferencia de los cuartiles más altos de NT-proBNP que no se asociaron significativamente con una mayor mortalidad a medio plazo ($p=0,136$).

Figura 27. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia a los 30 días según cuartiles de MR-proADM.

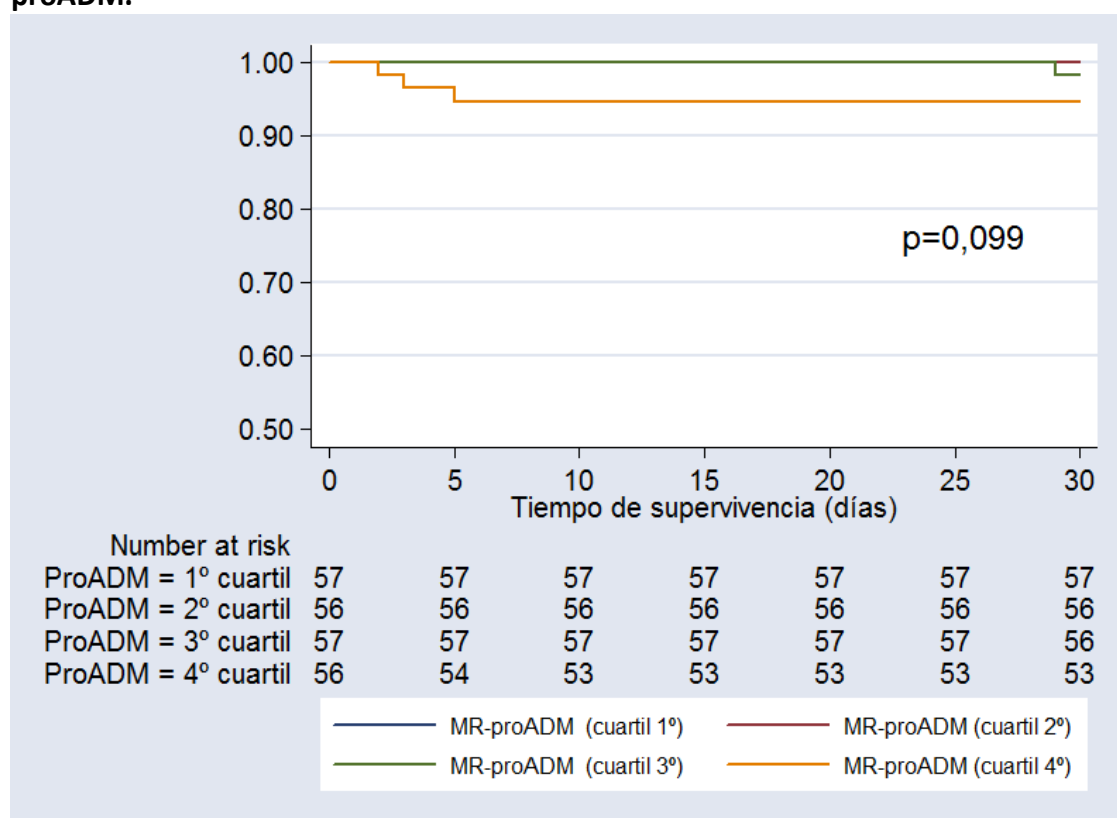
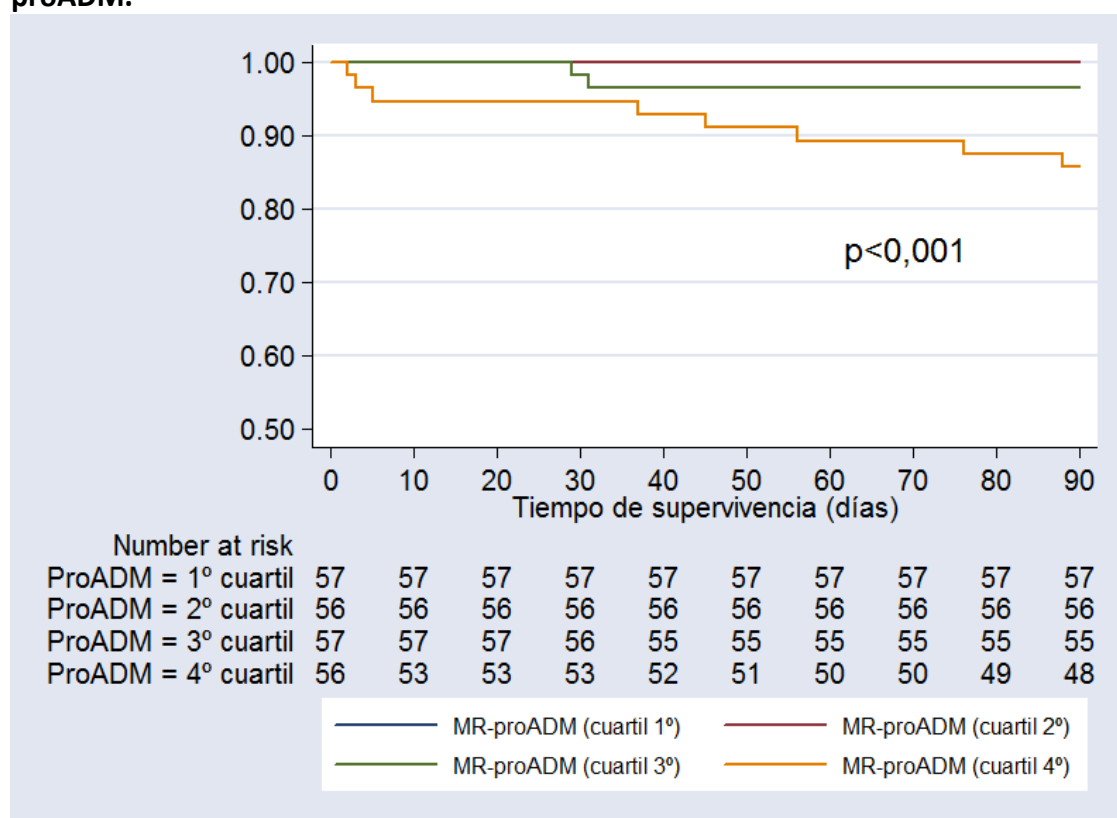


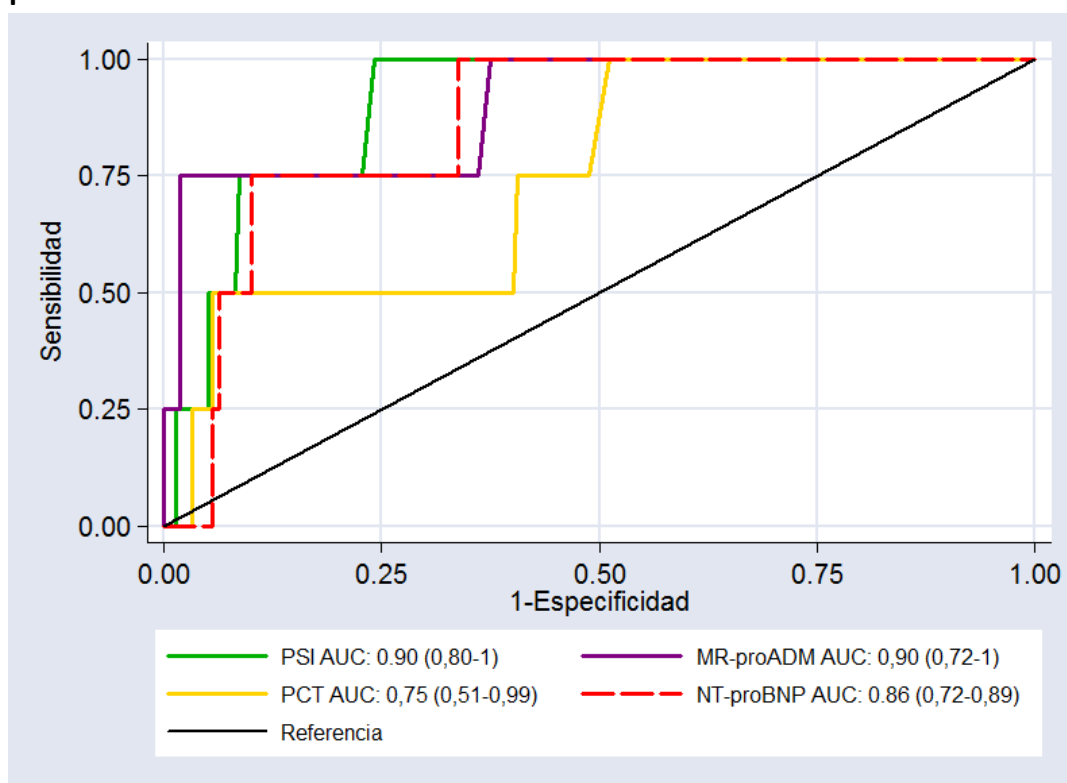
Figura 28. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia a los 90 días según cuartiles de MR-proADM.



5.4.2. NIVELES DE MR-PROADM Y PREDICCIÓN DE MORTALIDAD A CORTO PLAZO

Se realizó análisis ROC (Receiver Operating Characteristic) para predecir la probabilidad de fallecer en los primeros 30 días tras el diagnóstico de NAC. Se calculó la sensibilidad mediante los pacientes que fallecieron durante los 30 primeros días del seguimiento ($n=4$) y la especificidad mediante los pacientes que no lo hicieron al final de los 30 primeros días del seguimiento incluyendo en el análisis la escala PSI y todos los biomarcadores salvo el ácido láctico que sólo estuvo disponible en 122 pacientes. Como muestra la **Figura 29**, las mayores AUC fueron las conseguidas por la escala PSI y los niveles de MR-proADM sin obtener diferencias significativas al compararlas ($p=0,901$). El AUC obtenida por la MR-proADM no fue significativamente superior a las obtenidas por la PCT y el NT-proBNP.

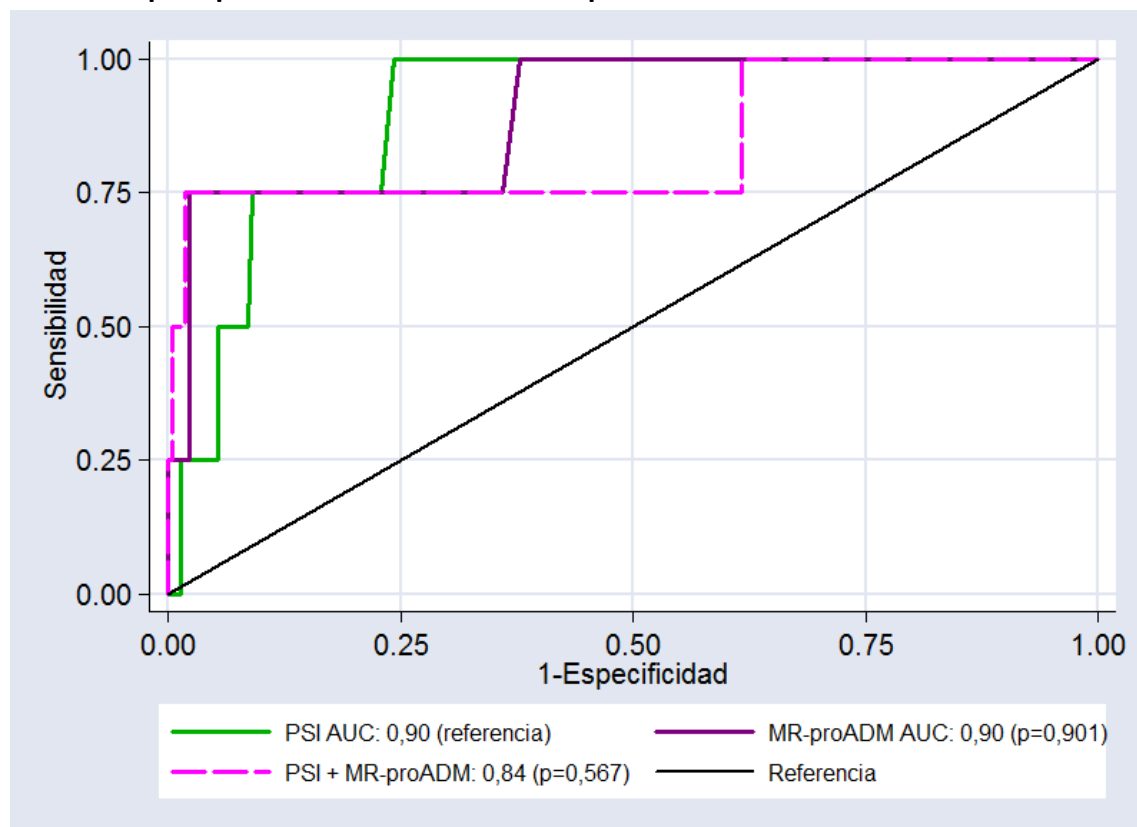
Figura 29. Curvas ROC de los distintos biomarcadores para predecir mortalidad a corto plazo



Para los niveles de MR-proADM un punto de corte de 1,3 nmol/L obtuvo una sensibilidad de 100%, especificidad de 62%, RV+ de 2,64 y RV- de 0,00, mientras que un punto de corte de 1,5 nmol/L obtuvo una sensibilidad de 75%, especificidad de 73%, RV+ de 2,73 y RV- de 0,34.

El modelo combinado PSI + MR-proADM no consiguió una capacidad predictiva superior a la obtenida por la escala PSI usada de manera aislada (AUC 0,84 [0,54-1,00] vs AUC 0,90 [0,80-1,00], $p=0,567$) (**Figura 30**).

Figura 30. Curvas ROC del modelo combinado PSI+MR-proADM comparada con la escala PSI para predecir mortalidad a corto plazo



p: grado de significación estadística obtenido al comparar la AUC del PSI con la obtenida por la MR-proADM y la obtenida por el modelo que combina el PSI y la MR-proADM

Se calculó el Índice de Reclasificación Neta (NRI) para valorar si el modelo combinado PSI + MR-proADM mejoraba la clasificación de los pacientes en función del riesgo de mortalidad a corto plazo comparado con la escala PSI aislada. Para ello se usaron como límites de riesgo los propuestos por Courtais et al¹⁵². El modelo combinado obtuvo una mejoría significativa del NRI para los no eventos del 6,31% (p=0,008) y mejoría no significativa del NRI para los eventos del 75% (p=0,083), consiguiéndose un NRI total de 81,31% (p=0,061). Los resultados del análisis se exponen en la **Tabla 19**.

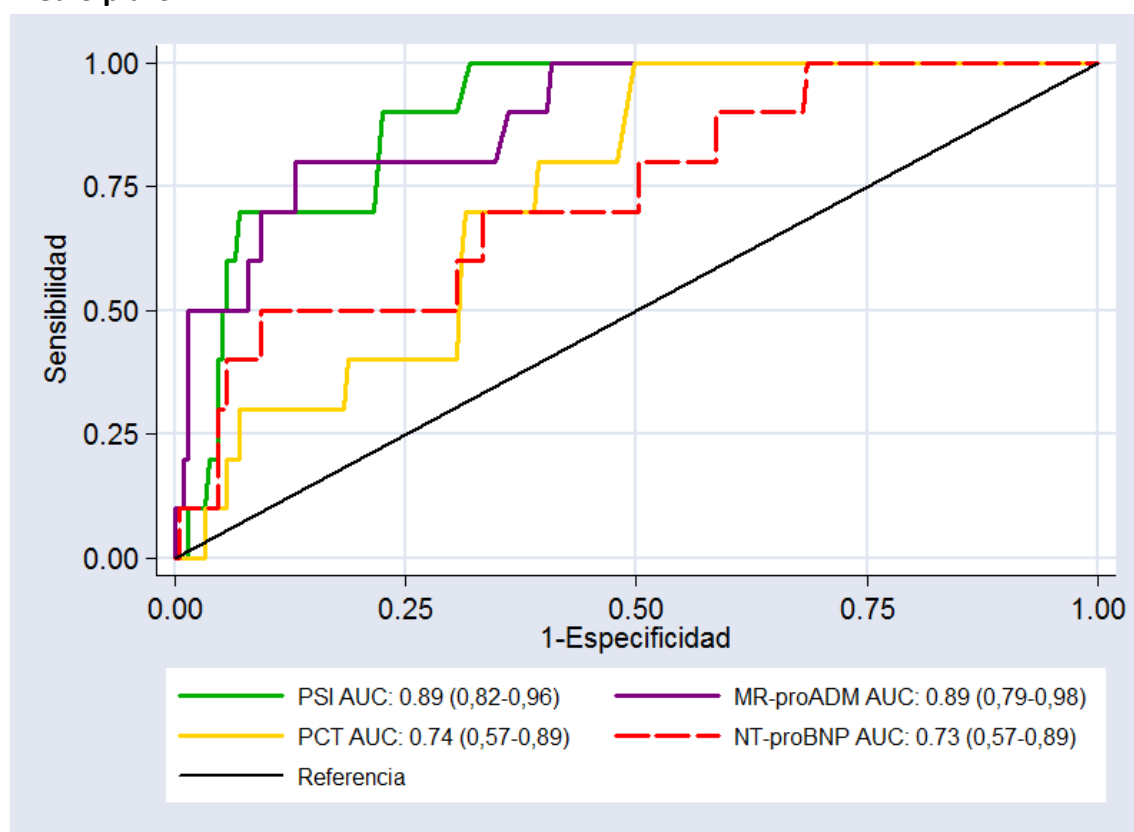
Tabla 19. Tabla de reclasificación de riesgo de mortalidad a corto plazo de PSI asociado a MR-proADM y comparado con el PSI aislado

Total cohorte NACURG, N=226									
Evento adverso	PSI+MR-proADM						Reclasificados		
PSI	<2,8%	2,8-9,2%	9,3-30,9%	>31%	Total		Incremento de riesgo	Decremento del riesgo	NET correctamente reclasificados
Pacientes fallecidos a los 30 días (n=4)									
<2,8%	1	0	0	0	1		3(75%)	0(0%)	3(75%)
2,8-9,2%	0	0	2	0	2				
9,3-30,9%	0	0	0	1	1				
>31%	0	0	0	0	0				
TOTAL	1	0	2	1	4				
Casos supervivientes a los 30 días (n=222)									
<2,8%	189	3	1	0	32		7(3,15%)	21(9,46%)	14(6,31%)
2,8-9,2%	3	3	3	0	59				
9,3-30,9%	4	0	2	0	72				
>31%	0	0	1	0	30				
TOTAL	209	6	7	0	222				
						Total	11	21	19

5.4.3. NIVELES DE MR-PROADM Y PREDICCIÓN DE MORTALIDAD A MEDIO PLAZO

Se realizó análisis ROC (Receiver Operating Characteristic) para predecir la probabilidad de fallecer antes de los 90 días tras el diagnóstico de NAC. Se calculó la sensibilidad mediante los pacientes que fallecieron durante los 90 días del seguimiento (n=10) y la especificidad mediante los pacientes que no lo hicieron al final de los 90 días del seguimiento incluyendo en el análisis la escala PSI y todos los biomarcadores salvo el ácido láctico que sólo estuvo disponible en 122 pacientes (**Figura 31**).

Figura 31. Curvas ROC de los distintos biomarcadores para predecir mortalidad a medio plazo



Al igual que lo ocurrido con la predicción de la mortalidad a corto plazo, las mayores AUC fueron las obtenidas por la escala PSI y los niveles de MR-proADM sin obtener diferencias significativas al compararlas ($p=0,903$). Sin embargo, y a diferencia de la mortalidad a corto plazo, para la mortalidad a medio plazo la precisión pronóstica ofrecida por la MR-proADM fue significativamente superior a la obtenida por la PCT ($p=0,025$) y el NT-proBNP ($p=0,047$).

Un punto de corte en los niveles de MR-proADM de 1,5 nmol/L consiguió una sensibilidad de 80%, especificidad de 74%, RV+ de 3,09 y RV- de 0,27, un punto de corte de 1.3 nmol/L obtuvo una sensibilidad de 90%, especificidad de 63%, RV+ de 2,46 y RV- de 0,16.

Para buscar el mejor modelo predictivo de mortalidad a medio plazo excluimos como variables independientes el ácido láctico (solamente estuvo disponible en 122 casos), la PCR y la PCT que no fueron significativas en el análisis univariante. El modelo aislado de MR-proADM y el combinado de PSI y MR-proADM fueron los modelos predictivos con mejor ajuste. Las características predictivas y de ajuste de los distintos modelos obtenidos se resumen en la **Tabla 20**.

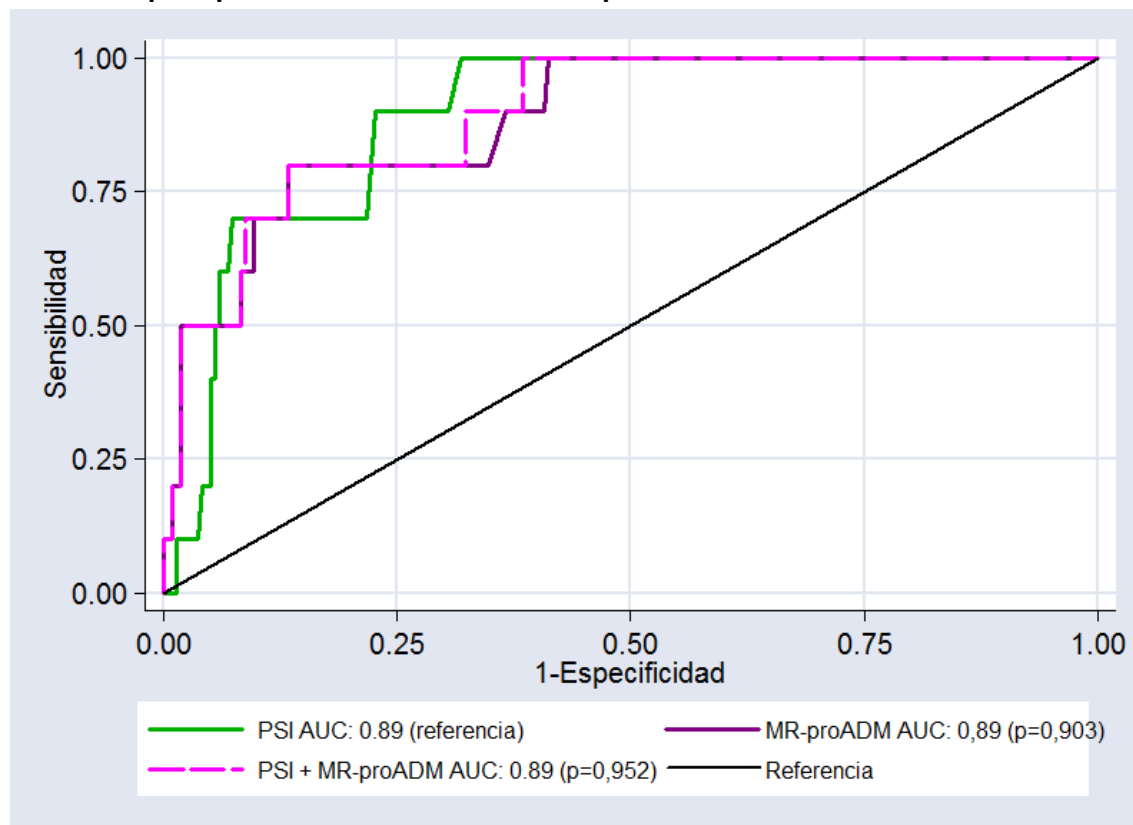
Tabla 20. Capacidad de distintos modelos combinados para predecir la mortalidad a medio plazo

MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS							
	HR	IC 95%	p	AIC	AUC	Atkinson R ²	Test de riesgos proporcionales $\chi^2(p)$
Modelo1 (MMax)			<0,001	84,3	0,89	0,22	2,56(0,47)
PSI	1,00	0,97-1,02					
MR-proADM	3,14	1,25-7,86					
NT-proBNP	1,00	0,99-1,01					
Modelo 2			<0,001	80,4	0,89	0,26	0,34(0,56)
MR-proADM	2,70	1,79-4,05					
Modelo 3			<0,001	82,3	0,89	0,24	2,67(0,26)
PSI	1,00	0,97-1,02					
MR-proADM	2,93	1,23-6,97					
Modelo 4			<0,001	94,0	0,89	0,13	0,07(0,80)
PSI	1,03	1,01-1,03					

MMax: Modelo máximo que incluye las variables independientes significativas en el análisis univariante con AUC superior a 0,70. HR: Hazard ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%. p: grado de significación estadística. AIC (Akaike Information Criterion): menor AIC mayor bondad de ajuste del modelo. AUC (area under the ROC curve): área bajo la curva. Atkinson R²: grado de incertidumbre de datos explicado por el modelo. Calibración $\chi^2(p)$: prueba de Hosmer and Lemeshow (significación estadística).

Como muestra la **Figura 32**, el modelo combinado (PSI asociado a MR-proADM) no mejoró la precisión predictiva de mortalidad a medio plazo ofrecida por el PSI usado de manera aislada (AUC 0,89 [0,80-0,98] vs AUC 0,89 [0,82-0,96]; $p=0,952$).

Figura 32. Curvas ROC del modelo combinado PSI+MR-proADM comparada con la escala PSI para predecir mortalidad a medio plazo.



p: grado de significación estadística obtenido al comparar la AUC del PSI con la obtenida por la MR-proADM y la obtenida por el modelo que combina el PSI y la MR-proADM.

El modelo combinado, aunque mejoró la clasificación de riesgo en los supervivientes a los 90 días, NRI para no eventos 14,81% ($p<0,001$), la empeoró para los no supervivientes a los 90 días, NRI para eventos -10% ($p=0,705$) obteniéndose en su conjunto una mejoría de la clasificación sin alcanzar la significación estadística, NRI global 4,81% ($p=0,857$) (**Tabla 21**).

Tabla 21. Tabla de reclasificación de riesgo de mortalidad a medio plazo de psi asociado a MR-proADM y comparado con el PSI aislado

Total cohorte NACURG, N=226									
Evento adverso	PSI+MR-proADM						Reclasificados		
PSI	<2,8%	2,8-9,2%	9,3-30,9%	>31%	Total		Incremento de riesgo	Decremento del riesgo	NET correctamente reclasificados
Casos fallecidos a los 90 días (n=10)									
<2,8%	0	0	0	0	0		3(30%)	4(40%)	-1(-10%)
2,8-9,2%	2	1	0	0	3				
9,3-30,9%	0	2	1	3	6				
>31%	0	0	0	1	1				
TOTAL	2	3	1	4	10				
Supervivientes a los 90 días (n=216)									
<2,8%	129	12	0	0	141		16(7.41%)	48(22,22%)	32(14,81%)
2,8-9,2%	35	16	2	0	53				
9,3-30,9%	3	9	5	2	19				
>31%	0	1	0	2	3				
TOTAL	167	38	7	4	216				
Total						19	52	31	

VI. DISCUSIÓN

6.1. FORTALEZAS DE LA COHORTE NACURG

Aunque numerosos estudios han analizado el potencial pronóstico de la MR-proADM en pacientes con diagnóstico de NAC en servicios de urgencias hospitalarios^{135-142, 146-152, 159, 160}, la cohorte NACURG tiene varias singularidades que resultan útiles para obtener conclusiones.

En primer lugar, la inclusión de pacientes se realizó 24 horas al día y 7 días a la semana, estando disponibles en todo momento un investigador clínico y un investigador de laboratorio encargados de la recogida de datos y del procesamiento de la muestra sanguínea extraída, respectivamente. Este hecho minimizó un posible sesgo de inclusión y permitió que ningún caso de NAC leve con pocas horas de estancia en el servicio de urgencias fuera excluido por consultar en horario nocturno o en días no laborables. La inclusión de todos los pacientes con diagnóstico de NAC que consultaron al servicio de urgencias hace que los resultados sean más generalizables, a diferencia de otros trabajos como los presentados por: Huang et al.¹³⁶, en cuya cohorte, por problemas logísticos, no se procesó la analítica pasadas las 23 horas en días laborables y durante los fines de semana; Koditz et al.¹⁶⁰, que sólo incluyeron pacientes hospitalizados durante más de 24 horas; Bereciartua et al.¹⁴⁷ y Bello et al.¹⁴⁶, que seleccionaron únicamente pacientes que fueron hospitalizados (excluyendo aquellos pacientes que fueron dados de alta desde el servicio de urgencias); o Suberviola et al.¹⁵¹, que incluyeron exclusivamente pacientes ingresados en la UCI.

En segundo lugar, al igual que Bello et al.¹⁴⁶, Julián-Jiménez et al.¹⁴⁸ y los estudios que han analizado la cohorte ProHosp¹³⁸⁻¹⁴⁰, aquellos casos que tenían criterios de inclusión en el servicio de urgencias pero en los que no se confirmó

la NAC al alta hospitalaria fueron excluidos del análisis. Estudios previos han demostrado que hasta el 27% de los diagnósticos de NAC en los servicios de urgencias hospitalarios no se confirman a lo largo del seguimiento, encontrándose otras causas del proceso (**Tabla 2**)⁴¹⁻⁴³. Sin embargo, algunos trabajos que han evaluado el potencial pronóstico de la MR-proADM en pacientes con NAC, no especificaron si excluyeron o no los casos sin confirmación de NAC al alta hospitalaria^{132, 136, 137, 147, 160}. La inclusión de todos los pacientes con diagnóstico de NAC en el servicio de urgencias sin descartar aquellos casos en los que no se ha confirmado el diagnóstico al alta hospitalaria puede introducir un sesgo importante a la hora de analizar los datos. En nuestra serie el 13,4% de los pacientes seleccionados inicialmente en el servicio de urgencias, fueron excluidos a posteriori por no confirmarse el diagnóstico de NAC al alta hospitalaria. De ellos, en un 8,6% se confirmó neoplasia pulmonar no conocida previamente y en el 20% se diagnosticó edema agudo de pulmón. Estos errores diagnósticos pueden, no sólo sesgar el valor de los biomarcadores por tratarse de procesos de origen no infeccioso, sino que además, el pronóstico de estas patologías es distinto al de la NAC, por lo que la frecuencia de mala evolución o de complicaciones en estos casos varía.

En tercer lugar, en la cohorte NACURG se excluyeron pacientes con NAC que a priori no eran candidatos para el alta hospitalaria por presentar una patología basal que condicionaba el pronóstico de la neumonía: HCAP, pacientes en programa de VMNI domiciliaria, demencia grave o enfermedad terminal. Estos pacientes suelen requerir el ingreso hospitalario por diversas razones: alto riesgo de infección por gérmenes multirresistentes que requieren tratamiento antibiótico intravenoso específico o presencia de comorbilidades

importantes como en el caso de la HCAP, riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria hipercápnica con acidosis respiratoria o mal manejo de secreciones respiratorias en el caso de los pacientes en programa de VMNI, alto riesgo de broncoaspiración y dificultad para la nutrición en pacientes con demencia grave y riesgo de presentar complicaciones con alta letalidad (hemorragia digestiva, enfermedad tromboembólica venosa, arritmias malignas, etc) en el caso de pacientes con enfermedad terminal. En estos casos la utilidad de la MR-proADM para decidir el lugar de tratamiento es menor ya que son las características particulares o la comorbilidad del paciente las que guían la decisión.

En cuarto lugar, y a diferencia del resto de estudios previos, en este trabajo se incluyó como variable definitoria de mala evolución dentro de una variable compuesta el reingreso hospitalario precoz (en los primeros 30 días tras el diagnóstico). En la cohorte NACURG, como se ha explicado anteriormente, todos los pacientes son basalmente candidatos al alta desde el servicio de urgencias. Por ello, conocer qué pacientes tienen mayor riesgo de reingresar antes de que sean dados de alta puede ser de gran utilidad para demorar la misma o programar un seguimiento ambulatorio más estrecho.

Por último, para evaluar la utilidad de la MR-proADM en pacientes con NAC este estudio utilizó, además de técnicas estadísticas habituales como el análisis de curvas ROC, el cálculo del índice de reclasificación neta (NRI)¹⁵⁸ que permite evaluar si el uso MR-proADM mejora la clasificación de los pacientes en categorías de riesgo previamente establecidas.

6.2. NIVELES DE MR-PROADM Y PREDICCIÓN DE LA GRAVEDAD DE PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Los resultados de este estudio sugieren que los niveles MR-proADM se encuentran a la cabeza de los biomarcadores, no incluidos en las escalas pronósticas de gravedad PSI y CURB-65, para predecir la gravedad de los pacientes diagnosticados de NAC.

Actualmente, distintas guías de práctica clínica recomiendan el uso de escalas pronósticas de gravedad para tomar 3 importantes decisiones en los servicios de urgencias hospitalarios: 1) dónde debe realizar el tratamiento el paciente con NAC (ambulatorio, hospitalizado en una planta convencional o en una UCI), 2) qué pruebas complementarias deben solicitarse para alcanzar el diagnóstico etiológico, y 3) qué tratamiento antibiótico se debe pautar (junto con determinadas características basales del paciente). Estas decisiones son habituales en la práctica clínica diaria, ya que la NAC supone el 3,8% de las consultas a los servicios de urgencias¹⁸ y pueden ser complicadas por la potencial gravedad de la enfermedad, de hecho, es la principal causa de mortalidad de etiología infecciosa en países desarrollados^{14, 16}. Sin embargo, las escalas pronósticas de gravedad, fundamentalmente el PSI y el CURB-65, no tienen en cuenta factores sociales o la respuesta inflamatoria del paciente, no están validados para predecir complicaciones y su uso en los servicios de urgencias no es universal. Todo ello hace que, a pesar de las recomendaciones de las distintas sociedades, muchos pacientes con NAC de bajo riesgo según el PSI o el CURB-65 acaben siendo hospitalizados. En nuestra serie el 81% de los pacientes fueron ingresados en el hospital y sin embargo, sólo el 39,4% de los casos según el PSI y el 46,9% según el CURB-65 presentaron criterios de

hospitalización. Estos resultados también se observan en otras series como muestra la **Tabla 22**.

Tabla 22. Relación entre la gravedad de la NAC determinada por las escalas PSI y CURB-65 y la proporción de ingreso hospitalario

Estudio	PSI clase IV o V, n/N (%)	CURB-65 ≥ 2 , n/N (%)	Ingreso hospitalario, n/N (%)
Cohorte NACURG	89/226(39,4)	106/226(46,9)	183/226(81)
Christ-Crain et al. ¹³⁵	182/302 (60,3)		271/302 (89,7)
Huang et al. ¹³⁶	546/1385 (39,4%)	826/1653 (50,0)	1437 (1653 (83,9)
Krüger et al. ¹³⁷		90/728 (14,4)	492/728 (67,6)
Cohorte ProHosp ^{139, 161}	502/925 (54,3)	202/925 (53,8)	1217/1359 (92,5)**
Courtais et al. ¹⁵²	61/109 (56,0)		102/109 (93,6)
Bello et al. ¹⁴⁶	139/228(61,0)	135/228(59,2)	228/228 (100)
Julian-Jiménez et al. ¹⁴⁸	70/127 (55,1)	71/127 (55,9)	93/127 (73,2)

**** Resultados globales de infecciones de tracto respiratorio inferior (no dan datos de ingresos para NAC aislada)**

A pesar de estas limitaciones, las escalas pronósticas de gravedad y fundamentalmente el PSI, están ampliamente validadas y son una de las pocas herramientas en las que nos podemos apoyar para tomar decisiones terapéuticas en los servicios de urgencias. Sin embargo, en los últimos años, varios biomarcadores han demostrado correlacionarse significativamente con la gravedad de la NAC.

Al igual que todos en todos los estudios publicados desde el año 2006, en la cohorte NACURG se ha encontrado una correlación clara entre los niveles de MR-proADM y la gravedad de la NAC determinada por la escala PSI^{132, 136, 146, 149, 151, 152}, el CURB-65^{137, 149} o los criterios de ingreso en UCI de la IDSA/ATS¹⁴⁸ (**Tablas 19 y 20**). Estos resultados son homogéneos en los distintos trabajos

realizados. La gravedad de la NAC también se correlacionó de forma significativa con otros biomarcadores como la PCT^{146, 148, 151, 152, 162} y el NT-proBNP; sin embargo, el índice de correlación obtenido por la MR-proADM fue mayor ($\tau=0,60$) que los conseguidos por la PCT y el NT-proBNP ($\tau=0,21$ y $0,55$, respectivamente). Los niveles de PCR no se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad en la cohorte NACURG ($\tau=-0,04$, $p=0,43$), al igual que ocurría en los trabajos presentados por Christ-Crain et al.¹³⁵, Bello et al.¹⁴⁶ y Suberviola et al.¹⁵¹.

En la cohorte NACURG, se ha encontrado una asociación significativa entre los niveles de MR-proADM y otras variables relacionadas con la gravedad de la enfermedad distintas a las escalas pronósticas PSI y CURB-65. Los niveles de MR-proADM fueron significativamente superiores en pacientes hospitalizados ($p<0,001$) al igual que en otras cohortes^{135, 137, 150} y en pacientes que presentaron bacteriemia ($p=0,001$) como en los trabajos publicados por Christ-Crain et al.¹³⁵ y Huang et al.¹³⁶. Además la MR-proADM y el NT-proBNP fueron los biomarcadores que obtuvieron mayor AUC para predecir bacteriemia, significativamente superior a la obtenida por la PCR y superior a la obtenida por la PCT, aunque sin alcanzar la significación estadística. Estos resultados difieren a los publicados por Julian-Jiménez et al.¹⁴⁸ en los que la PCT fue el mejor biomarcador para predecir bacteriemia, con un AUC significativamente superior a la obtenida por la MR-proADM en su cohorte. Llama la atención la baja incidencia de bacteriemia en la cohorte NACURG, 2,7% comparado con 26% reportado en la cohorte de Julian-Jiménez et al.¹⁴⁸. Estas diferencias pueden explicarse porque en nuestro estudio, aunque se protocolizó la extracción de hemocultivos a todos los pacientes hospitalizados, sólo llegaron a determinarse

en el 84,7% de los casos; además sólo el 24,6% de los casos presentó una temperatura superior a 38°C en el momento de la extracción, disminuyendo la rentabilidad de los hemocultivos extraídos¹⁶³. Al igual que Lacoma et al.¹⁴⁹ no encontramos una relación significativa entre la extensión radiológica del infiltrado y los niveles de MR-proADM. Estos resultados contrastan con los obtenidos por Christ-Crain et al.¹³⁵ quienes obtuvieron niveles superiores de MR-proADM en casos de NAC multilobar.

Con respecto a los casos que ingresaron en la UCI, aunque presentaron niveles de MR-proADM superiores a los que no lo hicieron, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (2,21 [2,67] vs 1,07 [0,81]; $p=0,075$). En la cohorte NACURG, 30 pacientes (13,3%) presentaban criterios de ingreso en UCI según la IDSA/ATS¹, sin embargo sólo 4 pacientes llegaron a ingresar (1,8%). La baja frecuencia de eventos puede explicar la ausencia de significación estadística. La capacidad predictiva de la MR-proADM fue superior a la obtenida tanto por la PCT como el NT-proBNP, pero sin alcanzar la significación estadística. La baja incidencia de ingresos en UCI en la cohorte NACURG, puede deberse a que 9 de los 10 pacientes que requirieron VMNI fueron tratados en una subunidad de cuidados intermedios dentro del servicio de urgencias. Lacoma et al.¹⁴⁹ encontraron niveles de MR-proADM significativamente más altos en pacientes que ingresaron en UCI ($p<0,005$), sin embargo este estudio sólo incluyó casos en los que se extrajeron hemocultivos. Únicamente un estudio analizó la asociación entre los niveles de MR-proADM y algunos criterios de ingreso en UCI, encontrando niveles más altos en pacientes que requirieron VM y en pacientes con shock ($p<0,01$)¹³⁷. El resto de trabajos que han analizado la relación entre los niveles de MR-proADM y el ingreso en UCI u otras variables

relacionadas: necesidad de VM, desarrollo de shock o complicaciones pulmonares (absceso, empiema o SDRA), lo han hecho formando parte de variables combinadas y no han publicado datos de cada una de estas variables por separado ^{138, 141, 146, 147, 149, 160}.

Los niveles de MR-proADM fueron superiores en los pacientes que reingresaron precozmente ($p=0,004$), hallazgos que no se pueden contrastar ya que estudios previos no incluyen el reingreso como variable relacionada con mala evolución de la NAC. Su potencial predictivo fue similar al obtenido por el PSI (AUC 0,67 [0,56-0,78] vs 0,68 [0,56-0,81]; $p=0,830$). El punto de corte 0,75 nmol/L obtuvo una sensibilidad del 96% para predecir el reingreso, lo que significa que los pacientes con diagnóstico de NAC en el servicio de urgencias y niveles de MR-proADM inferiores a este punto de corte tuvieron un riesgo muy bajo de reingreso hospitalario precoz. El mejor de los biomarcadores fue el NT-proBNP con un AUC para predecir reingreso hospitalario de 0,72 (0,61-0,82), aunque no fue significativamente superior a la MR-proADM ($p=0,279$). Este hecho puede deberse a que el antecedente de cardiopatía fue más frecuente en los pacientes que reingresaron (20,0% vs 9,4%, $p=0,040$).

6.3. NIVELES DE MR-PROADM Y PREDICCIÓN DE MALA EVOLUCIÓN EN PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (OBJETIVO PRIMARIO)

Desde el año 2006, varios grupos han estudiado la utilidad de los niveles de MR-proADM para predecir la mortalidad en pacientes con NAC^{135-138, 146, 148, 152}; sin embargo, desde el punto de vista práctico en los servicios de urgencias no se pueden tomar decisiones basándose únicamente en el riesgo de mortalidad, también es importante conocer de antemano qué pacientes van a presentar mala evolución para intensificar la vigilancia de los mismos.

En nuestra cohorte encontramos que los niveles de MR-proADM fueron significativamente superiores en los pacientes que presentaron mala evolución definida por la variable combinada evento adverso, que incluía el ingreso en la UCI, el reingreso hospitalario y la mortalidad precoz (en los primeros 30 días tras el diagnóstico). Los niveles de PCT, NT-proBNP y ácido láctico también se relacionaron con la evolución de la NAC a diferencia de los niveles de PCR, que no fueron significativamente superiores en los pacientes que presentaron evento adverso. Para predecir evento adverso la variable independiente con mejor rendimiento diagnóstico fue el PSI (AUC 0,74), sin obtener una precisión pronóstica superior a las obtenidas por la MR-proADM, el NT-proBNP y la PCT (AUC 0,72, 0,73 y 0,63 respectivamente). Únicamente el 3% de pacientes con niveles MR-proADM inferiores a 0,85 nmol/L presentaron mala evolución clínica lo que puede ser de utilidad para decidir qué pacientes pueden ser dados de alta desde el servicio de urgencias.

Para conocer la capacidad de los distintos biomarcadores para mejorar la precisión pronóstica del PSI se buscó el modelo combinado con mejor capacidad

predictiva de mala evolución. Se consideraron en el análisis el PSI y las variables analíticas no incluidas en el PSI que obtuvieron un AUC superior a 0,7. El ácido láctico no fue incluido en el modelo máximo ya que sólo estuvo disponible en 122 casos. El modelo combinado ofrecido por el PSI y la MR-proADM fue el modelo predictivo con mayor bondad de ajuste y que mejor explicaba la incertidumbre de los datos (McFadden's $R^2 = 0,17$). Aunque al comparar la precisión pronóstica del modelo combinado (PSI + MR-proADM) con la del modelo del PSI aislado no se obtuvieron diferencias significativas (AUC= 0,75 vs AUC=0,74, $p=0,652$), el modelo combinado sí que permitió que los pacientes fueran mejor clasificados en función al riesgo de mala evolución con respecto a la clasificación ofrecida por el PSI aislado (NRI=7,69, $p<0,05$).

Con respecto a la mala evolución de pacientes con NAC, varios estudios han analizado la utilidad de los niveles de MR-proADM para predecir distintas variables combinadas definitorias de mala evolución. Christ-Crain et al.¹³⁵ en 2006 publicaron un estudio unicéntrico realizado en Suiza. En este trabajo se definió mala evolución de la NAC mediante la variable combinada “fracaso terapéutico” que incluía mortalidad y persistencia o recurrencia de la NAC durante el periodo de seguimiento que, a diferencia de otros estudios, fue de 7 semanas. Al igual que en la cohorte NACURG encontraron que los niveles de MR-proADM fueron significativamente superiores en pacientes con fracaso terapéutico, y obtuvieron un AUC para predecir fracaso terapéutico de 0,73, similar a la obtenida en la cohorte NACURG (AUC=0,72), pero no aportaron los puntos de corte óptimos. La principal diferencia con nuestro estudio es que sí encontraron una mejoría en la precisión pronóstica al utilizar el modelo combinado (PSI + MR-proADM) con respecto al PSI aislado consiguiendo un

AUC de 0,77 ($p < 0,05$). Como se ha explicado anteriormente este trabajo difiere de la cohorte NACURG en el tiempo de seguimiento y en la variable definitoria de mala evolución, lo que puede explicar las diferencias encontradas. Posteriormente, en el año 2010, Schuetz et al.¹³⁸ analizaron la corte ProHOSP que incluyó inicialmente pacientes con infecciones de vías respiratorias bajas (EPOC, asma y NAC) para comparar los resultados del tratamiento antibiótico guiado por los niveles de PCT con el tratamiento convencional¹⁴⁵. Este estudio multicéntrico, realizado también en Suiza, incluyó 925 pacientes con diagnóstico de NAC. Los niveles de MR-proADM fueron significativamente superiores en los pacientes que desarrollaban complicaciones serias durante los primeros 30 días de seguimiento, definiendo complicaciones serias como muerte, ingreso en UCI o desarrollo de empiema, absceso pulmonar o SDRA. En la cohorte ProHOSP 134 pacientes presentaron al menos una complicación seria. La MR-proADM obtuvo la misma precisión pronóstica que en nuestro estudio ($AUC = 0,72$), pero a diferencia de la cohorte NACURG encontraron que el modelo combinado de PSI y MR-proADM fue superior al modelo de PSI aislado para la predicción de complicaciones serias ($AUC = 0,75$ vs $AUC = 0,69$, $p < 0,05$). En este trabajo también se analizaron la utilidad de la PCT y del péptido natriurético atrial (proANP). Estos biomarcadores, al igual que la MR-proADM, fueron capaces de predecir complicaciones serias ($AUC = 0,66$ y $AUC = 0,65$, respectivamente), pero con menor precisión que la MR-proADM. En la cohorte NACURG el NT-proBNP obtuvo un AUC similar a la obtenida por la MR-proADM para predecir evento adverso. Esto puede explicarse por la mayor comorbilidad cardiológica que presentaron los pacientes que reingresaron precozmente, variable que no fue incluida como complicación en la cohorte ProHOSP. A pesar de su capacidad

para predecir evento adverso, el NT-proBNP no fue incluido en el mejor modelo predictivo por no añadir información predictiva adicional como se representa en la **Tabla 16**.

Bereciartua et al.¹⁴⁷ publicaron en el año 2010 un estudio unicéntrico realizado en el norte de España, que incluyó a 245 pacientes ingresados en el hospital por NAC. Encontraron que los niveles de MR-proADM fueron significativamente superiores en los pacientes que presentaban mala evolución intrahospitalaria definida por muerte, shock, necesidad de VM o duración de la estancia hospitalaria superior a 5 días. La MR-proADM obtuvo un AUC de 0,74, superior a las obtenidas por la PCT (0,67) y PCR (0,62). Un punto de corte de MR-proADM de 1,2 nmol/L obtuvo una sensibilidad y especificidad de 80 y 53% respectivamente. Este trabajo no estudió si la MR-proADM aportaba alguna utilidad añadida a las escalas pronósticas de gravedad y seleccionó únicamente a los pacientes con NAC que quedaron hospitalizados, lo que hace que su utilidad en los servicios de urgencias sea muy limitada.

Bello et al.¹⁴⁶ también llevaron a cabo un estudio unicéntrico realizado en otra ciudad del norte de España. Seleccionaron pacientes con diagnóstico de NAC en el servicio de urgencias que permanecían hospitalizados durante al menos 24 horas. Incluyeron 228 pacientes en su cohorte y crearon una variable combinada definida como presencia de complicaciones a los 30 días del diagnóstico. Esta variable incluía complicaciones severas como muerte, ingreso en UCI, empiema, derrame pleural, necesidad de VM o shock, pero también englobaba complicaciones leves tales como crisis hipertensiva o diarrea. El 60% de la cohorte sufrió alguna complicación (146 pacientes) encontrando niveles de MR-proADM significativamente superiores en estos pacientes. El PSI obtuvo la

mayor precisión pronóstica de complicaciones con un AUC de 0,73 que no fue significativamente superior a la obtenida por MR-proADM (AUC 0,71). Al igual que en nuestra cohorte, la MR-proADM pronosticaba mejor complicaciones que la PCT, pero en este trabajo tampoco se analizó el potencial de añadir la MR-proADM al PSI u otras escalas pronósticas de gravedad para predecir complicaciones.

Ya en el año 2012, Kolditz et al.¹⁶⁰ diseñaron un estudio unicéntrico que incluyó a 51 pacientes con diagnóstico de NAC también hospitalizados durante al menos 24 horas. Crearon la variable combinada “deterioro clínico”, que se definió como muerte o traslado precoz a la UCI (en los primeros 7 días del diagnóstico). A diferencia de todos los estudios anteriormente citados los niveles de MR-proADM no fueron significativamente mayores en los 9 pacientes que presentaron mala evolución clínica. Sí encontraron que los niveles de coceptina-1 fueron superiores en pacientes con mala evolución, y señalaron que haber incluido la variable niveles de coceptina-1 >35 pmol/L como décimo criterio menor de ingreso en UCI según la IDSA/ATS mejoró la precisión pronóstica de estos criterios ($p < 0,05$). Los autores señalan que la utilidad de la MR-proADM encontrada por otros autores puede deberse a un seguimiento a más largo plazo (al menos 30 días del diagnóstico) y que los niveles de coceptina-1 son más útiles para predecir la mala evolución inmediata. Esta teoría contradice los resultados anteriormente citados de Bereciartua et al.¹⁴⁷, que encontraron relación entre los niveles de MR-proADM y mala evolución inmediata (a los 5 días del diagnóstico), pero no estudiaron la utilidad de los niveles de coceptina-1. Este estudio fue publicado en español y quizá por ese motivo Kolditz et al. no lo citan en su discusión. Tampoco apoya sus resultados el estudio publicado

poco después por Renaud et al.¹⁴¹ que de nuevo analizó la cohorte ProHOSP¹⁴⁵ y definió como variable combinada el “desarrollo precoz de NAC grave” (ESCAP, en inglés: *Early Severe Community-Acquired Pneumonia*) definida como necesidad de VM, drogas vasoactivas o muerte en los primeros 3 días tras el diagnóstico de NAC. Incluyeron en el análisis 877 pacientes de los cuales 81 pacientes desarrollaron ESCAP. Los niveles de MR-proADM fueron superiores en estos pacientes y la MR-proADM consiguió un AUC de 0,73 para predecir ESCAP. Esta capacidad predictiva fue similar a la obtenida por el REA-ICU score (en inglés: *Risk of Early Admission to ICU*)¹⁶⁴, una escala pronóstica que clasifica a los pacientes con NAC en 4 categorías según su riesgo de ingreso en UCI a los 3 días. Encontraron que la adición de los niveles de MR-proADM al REA-UCI score mejoró significativamente la predicción de ESCAP con respecto a la obtenida por el REA-UCI score aislado. Similares resultados fueron encontrados en un estudio publicado a finales del 2014 por España et al.¹⁵⁰ que incluyó 491 pacientes.

Lacoma et al.¹⁴⁹ publicaron en 2014 un estudio en el que incluyeron pacientes con diagnóstico de infección de vías respiratorias bajas en un servicio de urgencias a los que se habían extraído hemocultivos. De los pacientes inicialmente reclutados, 85 casos fueron diagnosticados de NAC. Ocho pacientes desarrollaron complicaciones relacionadas con la NAC incluyendo insuficiencia respiratoria, shock, necesidad de ingreso en UCI o muerte a los 30 días del diagnóstico. Estos pacientes tuvieron los niveles de MR-proADM significativamente más elevados que aquellos casos que no desarrollaron complicaciones, pero este trabajo no estudio la utilidad de la MR-proADM asociada a otras escalas pronósticas.

Finalmente, Cavallazzi et al.¹²⁷ publicaron en octubre de 2014 una revisión sistemática de la utilidad de la MR-proADM en pacientes con NAC. Para predecir complicaciones a corto plazo incluyó los estudios anteriormente citados publicados por Bello et al.¹⁴⁶, Kolditz et al.¹⁶⁰, Bereciartua et al.¹⁴⁷ y Albrich et al.¹³⁹, concluyendo que, sin encontrar una heterogeneidad significativa en los estudios analizados, los niveles de MR-proADM se relacionaron con el desarrollo de complicaciones a corto plazo (OR= 5,0, IC 95%: 3,86-6,49; p<0,001).

La mayoría de estudios citados anteriormente usaron el análisis de las curvas ROC para determinar si la MR-proADM añadida a otras escalas pronósticas mejoraba la predicción de mala evolución de pacientes con NAC comparado con la escala pronóstica aislada. Para ello compararon el AUC obtenida por la escala pronóstica evaluada con el AUC obtenida al añadir la MR-proADM a dicha escala pronóstica. En nuestro estudio, hemos calculado adicionalmente el índice de reclasificación neta (NRI)¹⁵⁸ para evaluar la potencial mejoría del PSI al añadirle la MR-proADM. Esta técnica estadística requiere categorizar las probabilidades predichas en un conjunto de categorías de riesgo eligiendo los puntos de corte con sentido clínico. El NRI representa el porcentaje de sujetos que son reclasificados correctamente con el modelo que incluye el biomarcador analizado, en nuestro caso la MR-proADM. El uso de esta técnica se ha popularizado en los últimos años debido a que, comparado con las curvas ROC, el cálculo del NRI ofrece varias ventajas: por una parte, sus resultados se expresan en porcentajes, siendo estos valores superiores y más fácilmente interpretables que el incremento del AUC¹⁶⁵; por otra parte, el AUC no es sensible a los aumentos del valor predictivo de un biomarcador¹⁶⁶ y finalmente se ha detectado que el incremento del AUC tiene una potencia estadística

limitada en comparación con un cociente de probabilidades o con la prueba de Wald para la adición de un biomarcador a un modelo de regresión¹⁶⁷.

A pesar de que en nuestro estudio no se encontró un incremento significativo del AUC para predecir evento adverso al añadir la MR-proADM al PSI (0,74 vs 0,75, $p=0,652$), el uso del modelo combinado sí permitió una mejoría en la reclasificación de pacientes en distintas categorías de riesgo, obteniendo un NRI 7,69% ($p=0,034$) con un porcentaje de mejoría de 3,03 ($p=0,317$) para eventos y 4,66 ($p=0,020$) para no eventos. Para crear las categorías predichas de grupos de riesgo de evento adverso elegimos los puntos de corte utilizados previamente por Schuetz et al.¹³⁸ creando así 4 categorías de riesgo: < 5% bajo riesgo, de 5 a 10% riesgo intermedio-bajo, 10-20% riesgo intermedio-alto, >20% alto riesgo de evento adverso. En la cohorte NACURG el uso de la MR-proADM añadida a PSI permitió que pacientes que no presentaron evento adverso fueran clasificados en una categoría de riesgo inferior a la que hubieran obtenido teniendo en cuenta únicamente el PSI. Desde el punto de vista clínico, el uso de MR-proADM añadido al PSI podría permitir una menor vigilancia de estos pacientes y con ello, disminuir el consumo de recursos. En el estudio publicado por Schuetz et al.¹³⁸ encontraron una mejoría en la reclasificación de pacientes en la predicción de complicaciones serias usando un panel de biomarcadores que incluía la PCT, el MR-proADM, el proANP, la proET1 y la coceptina-1 añadido las variables incluidas en el CURB-65 (confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica y edad) con respecto al uso de las variables incluidas en el CURB-65 aisladas. No aportaron datos acerca de si el uso aislado de la MR-proADM (sin formar parte de un panel de biomarcadores) podría mejorar la reclasificación de pacientes. El uso de un panel de

biomarcadores tiene varios inconvenientes: por una parte, nos impide determinar cuál de ellos es más eficaz para la reclasificación de pacientes y, por otra parte, eleva el coste de la técnica.

Albrich et al.¹³⁹ fueron un paso más allá en el análisis de la cohorte ProHOSP y propusieron una nueva escala pronóstica a la que denominaron CURB65-A. Esta escala resultaba de añadir los niveles de MR-proADM separados por 2 puntos de corte (0,75 y 1,5 nmol/L) a las categorías de riesgo establecidas por el CURB-65. Encontraron que pacientes con CURB-65 de bajo riesgo y MR-proADM < 0,75 tenían muy bajo riesgo de complicaciones. Sin embargo, el riesgo aumentaba cuando los niveles eran mayores de 0,75 nmol/L elevándose todavía más para valores de MR-proADM > 1,5 nmol/L. Los pacientes con CURB-65 de alto riesgo también presentaban un mayor riesgo de complicaciones con el aumento de las categorías de MR-proADM, aunque ningún paciente con alto riesgo determinado por el CURB-65 y MR-proADM < 0,75 nmol/L desarrolló complicaciones serias. En función de sus resultados recomendaron considerar pacientes de bajo riesgo los que tenían CURB-65 de bajo riesgo y MR-proADM < 0,75 nmol/L, de alto riesgo los que tenían CURB-65 de alto riesgo o MR-proADM > 1,5 nmol/L o CURB-65 de riesgo intermedio combinado con niveles de MR-proADM entre 0,75 y 1,5 nmol/L y de riesgo intermedio el resto de categorías. Concluyeron que según esta nueva escala, 37% de los pacientes que fueron tratados ambulatoriamente deberían haber sido hospitalizados por presentar riesgo intermedio o alto de complicaciones, sin embargo el 58% de pacientes hospitalizados tendrían que haber sido candidatos a un ingreso recortado por presentar riesgo bajo o intermedio de complicaciones. Posteriormente el mismo grupo publicó otro

trabajo en el que se evaluó en otra cohorte de 146 pacientes la escala CURB65-A; esta cohorte incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de infección respiratoria de vías bajas y no analizó por separado los pacientes con NAC. Encontraron en los pacientes con bajo riesgo según la escala CURB65-A una tendencia no significativa a desarrollar menos complicaciones que los pacientes con bajo riesgo según la escala CURB-65 (4,2% vs 14,3%, $p=0,10$), para los grupos de riesgo intermedio y alto no encontraron beneficios al usar la escala CURB65-A con respecto al CURB-65¹⁵⁹. Estos trabajos, a diferencia del estudio NACURG, no analizaron el potencial del MR-proADM para mejorar el PSI. Además al categorizar los niveles de MR-proADM en 3 categorías de riesgo definidas por 2 puntos de corte se puede perder precisión pronóstica. A finales del año 2013 se publicó el único ensayo clínico realizado hasta la fecha que pretendía evaluar los efectos del uso la escala CURB65-A con respecto a la escala CURB-65 sobre la toma de decisiones en la ubicación del paciente y en su estancia media¹⁶⁸. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de complicaciones ($p>0,05$), la estancia media hospitalaria ($p>0,05$) y el reingreso hospitalario a los 30 días ($p>0,05$) pero recalcaron que encontraron importantes obstáculos logísticos en su realización.

En resumen, incluida la cohorte NACURG, de los 12 estudios que han analizado la utilidad MR-proADM para la predicción de mala evolución en pacientes con diagnóstico de NAC en 10 cohortes distintas, 7 estudios han encontrado utilidad del uso de MR-proADM añadido a distintas escalas pronósticas, 2 estudios no realizaron esa comparación y 3 de estudios no encontraron diferencias significativas del uso de modelos combinados comparado con las escalas pronósticas aisladas.

6.4. NIVELES DE MR-PROADM Y PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (OBJETIVO SECUNDARIO)

En la cohorte NACURG, 4 pacientes fallecieron a los 30 días del diagnóstico (1,8%) y 10 pacientes en los 90 días (4,4%). La MR-proADM y el ácido láctico fueron los únicos marcadores analíticos no incluidos en el PSI relacionados con la mortalidad tanto a corto como a medio plazo. Los niveles de NT-proBNP fueron significativamente mayores sólo en los pacientes que fallecieron a los 90 días.

La mortalidad encontrada en la cohorte NACURG fue inferior a la publicada en otras series (**Tabla 23**).

Tabla 23. Mortalidad de las distintas cohortes.

Estudio	N	Mortalidad (%)					
		Intrahospitalaria	30 días	48 días	90 días	6 meses	18 meses
Cohorte NACURG	226		1,8		4,4		
Christ-Crain et al. ¹³⁵	302			12,6			
Huang et al. ¹³⁶	1653		6,4	7,2	9,8		
Kruger et al. ¹³⁷	728		2,5			6,1	
Cohorte ProHOSP ^{138, 140, 141}	925	1,8 (3 días)	5,4				17,3
Courtais et al. ¹⁵²	109		8,3				
Kolditz et al. ¹⁶⁹	51	12 (7 días)					
Bereciartua et al. ¹⁴⁷	250	8					
Julian-Jiménez et al. ¹⁴⁸	127	8,3	10,3			22,6	
Suberviola et al. ¹⁵¹	49	35 (UCI)					
Bello et al. ¹⁴⁶	228		5,8		9,1	11,9	

Las bajas cifras de mortalidad encontradas en la cohorte NACURG, con respecto a otras cohortes, puede explicarse fundamentalmente por 2 motivos:

Por una parte, en el estudio NACURG se realizó un gran esfuerzo para que todos los pacientes con diagnóstico de NAC en el servicio de urgencias fueran incluidos. Para ello, los investigadores estuvieron disponibles 24 horas al día y 7 días a la semana. Esta disponibilidad permitió que ningún paciente con NAC leve que permaneciese pocas horas en el servicio de urgencias o que consultase en horario nocturno o durante el fin de semana fuera excluido, a diferencia de lo sucedido en las cohortes de Huang et al.¹³⁶, Koditz et al.¹⁶⁰, Bereciartua et al.¹⁴⁷ y Bello et al.¹⁴⁶, Lacoma et al.¹⁴⁹ y Suberviola et al.¹⁵¹, como se ha mencionado anteriormente. La inclusión de más pacientes con NAC leve justifica que el porcentaje de NAC de alto riesgo según el PSI (PSI IV o V) o de riesgo intermedio-alto según el CURB-65 (CURB-65>2) en la cohorte NACURG sea inferior a la mayoría de series estudiadas como se representa en la **Tabla 22**. La única cohorte con gravedad inferior a la cohorte NACURG fue la publicada por Krüger et al.¹³⁷. En este estudio, la inclusión de pacientes fue similar al estudio NACURG, sólo el 14,4% tuvieron CURB-65 superior a 2 puntos y la mortalidad a los 28 días del diagnóstico fue de 2,5%. Estos datos son más parecidos a nuestra cohorte.

Por otra parte, como se ha referido al principio de la discusión, nuestro objetivo fue evaluar la utilidad de la MR-proADM en los servicios de urgencias, por ello pacientes que a priori son candidatos al ingreso hospitalario (pacientes con HCAP, VMNI domiciliaria, demencia severa o enfermedad terminal) fueron excluidos de la cohorte NACURG. La exclusión de estas patologías con alta

mortalidad, sobre todo ante procesos agudos de cualquier índole también podría justificar la baja incidencia de muerte en nuestra serie.

Encontramos que la MR-proADM fue un buen predictor de mortalidad a corto plazo con una capacidad pronóstica similar a la del PSI (AUC 0,90 vs AUC 0,90, $p>0,05$). Ocho cohortes previas a la NACURG, han analizado el papel de la MR-proADM para predecir mortalidad a corto plazo^{135-138, 146, 148, 149, 152}, incluyendo como mortalidad a corto plazo la sucedida a los 28 días, como publicó Krüger et al.¹³⁷, a las 7 semanas publicada Christ-Crain et al.¹³⁵ y a los 30 días del diagnóstico de NAC, como publicaron el resto de autores. En todas estas cohortes, incluida la NACURG, los resultados son concordantes en cuanto a la capacidad de MR-proADM para predecir mortalidad a corto plazo variando el potencial predictivo desde un AUC de 0,76 en el estudio Schuetz et al.¹³⁸ hasta un AUC de 0,89 obtenida por Julian-Jiménez et al.¹⁴⁸. Además la precisión pronóstica de la MR-proADM ha sido similar a la ofrecida por distintas escalas de riesgo de gravedad^{135, 136, 138, 146, 148, 152} siendo incluso superior a la encontrada por el CURB-65 en el estudio de Kruger et al.¹³⁷.

Aunque el AUC obtenida por la MR-proADM fue superior al resto de marcadores analizados (PCT y NT-proBNP) las diferencias entre ellos no fueron significativas. Nuestros resultados difieren de los publicados por Christ-Crain et al.¹³⁵, Bello et al.¹⁴⁶, Courtais et al.¹⁵² y Julian-Jiménez et al.¹⁴⁸ donde la MR-proADM fue significativamente superior a la PCT y Krüger et al.¹³⁷ donde la MR-proADM fue superior a la PCT, el proANP, la proET1 y la copeptina. Otros estudios que han estudiado la utilidad de distintos biomarcadores para predecir mortalidad a corto plazo no aportaron resultados de la comparación entre los mismos^{138, 149}.

En la cohorte NACURG los puntos de corte de MR-proADM de 1,3 nmol/L y 1,5 nmol/L obtuvieron una sensibilidad de 100 y 75% y una especificidad de 62 y 73% respectivamente. Christ-Crain et al.¹³⁵ hallaron una sensibilidad y especificidad de 72 y 80%, respectivamente para un punto de corte de 1,8 nmol/L. Con ese punto de corte, Huang et al.¹³⁶ encontraron una sensibilidad del 46% y especificidad del 86%. Así mismo, para un punto de corte de 1,3 nmol/L encontraron una sensibilidad y especificidad de 68 y 73%, respectivamente. Krüger et al.¹³⁷ publicaron que un punto de corte de MR-proADM de 0,96 nmol/L consiguió una sensibilidad de 78% y especificidad de 73%. Atribuyeron su punto de corte óptimo más bajo a la menor gravedad de su cohorte. Sin embargo, Bello et al.¹⁴⁶ en cuya cohorte el 61% de los pacientes tenían NAC de alto riesgo según el PSI, hallaron una sensibilidad de 92% y especificidad de 67% para un punto de corte de 1,06 nmol/L. Por otra parte, Courtais et al.¹⁵² y Julian-Jiménez et al.¹⁴⁸ con puntos de corte mucho más altos, 1,8 nmol/L y 1,85 nmol/L, obtuvieron unas sensibilidades de 78 y 85% y especificidades del 75 y 81%, respectivamente. Como se puede observar no hay homogeneidad en los puntos de corte recomendados para discriminar la mortalidad a corto plazo. Este hecho quizá pueda explicarse por las diferencias de diseño y de incidencia de eventos en los distintos estudios. No obstante, esta falta de consistencia en los datos impide, desde el punto de vista práctico el uso generalizado de un valor predeterminado de MR-proADM para tomar decisiones de manejo en los servicios de urgencias.

Al igual que en las series publicada por Huang et al.¹³⁶ y Courtais et al.¹⁵² la combinación del PSI y MR-proADM no mejoró significativamente la precisión pronóstica de mortalidad a corto plazo con respecto al uso aislado del PSI en la

cohorte NACURG. Sin embargo en el estudio publicado por Huang et al. se halló que niveles altos MR-proADM (cuarto cuartil en su serie $> 1,45$ nmol/L) podían discriminar pacientes con mayor riesgo de mortalidad a corto plazo dentro de los pacientes de alto riesgo según el PSI ($p<0,0001$) y Courtais et al. encontraron que el uso de MR-proADM añadido al PSI permitía, también en pacientes de alto riesgo según el PSI, una mejor reclasificación con respecto al PSI aislado [NRI 1,016 ($p<0,01$)]. En ambos trabajos por lo tanto, añadir la MR-proADM al PSI fue de utilidad pronóstica en pacientes de alto riesgo según el PSI. En la cohorte NACURG todos los pacientes que fallecieron, tanto en los primeros 30 días del diagnóstico, como en los primeros 90 días, tuvieron neumonía de alto riesgo según la escala PSI (PSI IV o V), por ello, no se hizo ningún análisis para comparar ambos grupos. Los estudios publicados por Christ-Crain et al.¹³⁵, Krüger et al.¹³⁷, Albrich et al.¹³⁹ Bello et al.¹⁴⁶ y Julian-Jiménez et al.¹⁴⁸ encontraron que la adición de los niveles de MR-proADM a distintas escalas pronósticas mejoraba la precisión pronóstica de mortalidad a corto plazo con respecto al uso de una escala pronóstica de forma aislada ($p<0,05$). Cavallazi et al.¹²⁷ en su revisión publicada a finales del 2014 realiza un metanálisis a este respecto; en él solo incluye 4 trabajos^{137, 139, 146, 148} con resultados positivos para el modelo que combina la MR-proADM y la escala pronóstica con respecto al uso de la escala pronóstica de forma aislada ES (IC 95%) 1,08 (1,02-1,14). Sin embargo no incluyeron en el metanálisis los 2 únicos estudios que no encontraron diferencias significativas en el análisis de las curvas ROC^{136, 152}.

En nuestra cohorte, y utilizando como categorías de riesgo de mortalidad a corto plazo las usadas por Courtais et al.¹⁵² para estimar el NRI ($<2,8$; $2,8-9,2$; $9,3-30,9$; $>31\%$), encontramos una mejoría significativa del NRI para los

supervivientes del 6,31% ($p=0,01$) y mejoría no significativa del NRI para los fallecidos del 75% ($p=0,08$), no alcanzando la significación estadística en el NRI total que fue de 81,3% ($p=0,06$).

En resumen, en cuanto a la predicción de la mortalidad a corto plazo, la MR-proADM ha demostrado su utilidad añadida a distintas escalas pronósticas de gravedad en todos los estudios previos, ya sea por mejoría de la precisión pronóstica o por conseguir una mejor reclasificación de pacientes en función de su riesgo de mortalidad, aunque sea sólo en pacientes de alto riesgo. Nuestra cohorte es la única que no ha conseguido demostrar esta utilidad, quizá el bajo número de eventos encontrados a los 30 días hace que sólo hayamos encontrado una tendencia a la mejoría del modelo combinado, sin alcanzar la significación estadística ($p=0,06$).

Con respecto a la mortalidad a medio plazo (en los primeros 90 días del diagnóstico), al igual que con la mortalidad a corto plazo, la MR-proADM y el PSI consiguieron la mayor precisión pronóstica sin presentar diferencias al compararlas (AUC 0,89 vs AUC 0,98; $p>0,05$). Sin embargo, a diferencia de lo ocurrido para predecir la mortalidad a los 30 días, la MR-proADM fue significativamente superior al NT-proBNP y a la PCT ($p<0,05$).

Sólo las cohortes publicadas por Huang et al.¹³⁶ y Bello et al.¹⁴⁶ estudiaron la utilidad de la MR-proADM para predecir la mortalidad a medio plazo. Ambos encontraron niveles de MR-proADM significativamente mayores en los pacientes que fallecieron a medio plazo, con una capacidad predictiva similar a la obtenida por el PSI y superior a la conseguida por la PCT en el estudio de Bello et al. (Huang et al. no aportan datos al respecto).

Los puntos de corte de MR-proADM de 1,3 nmol/L y 1,5 nmol/L consiguieron una sensibilidad de 90 y 80% y una especificidad de 63 y 74%, respectivamente. Las series publicadas por Huang et al. y Bello et al. no aportan puntos de corte óptimos para predecir mortalidad a medio plazo.

En la cohorte NACURG el mejor modelo combinado de MR-proADM y PSI no fue superior al modelo del PSI aislado en la predicción de mortalidad a medio plazo ($p > 0,05$). Estos resultados fueron similares a los obtenidos en el estudio de Huang et al. y difirieron de los encontrados por Bello et al. quienes sí hallaron una mejoría significativa del AUC (0,86 vs 0,81; $p < 0,05$).

Aunque Huang et al. no encontraron la utilidad de la asociación de MR-proADM y PSI al analizar las curvas ROC sí hallaron, al igual que para la mortalidad a los 30 días, que niveles elevados de MR-proADM (cuarto cuartil) permitían discriminar pacientes con mayor riesgo de mortalidad a medio plazo dentro de los pacientes de alto riesgo según la escala PSI ($p < 0,001$). En nuestra cohorte todos los pacientes fallecidos a medio plazo fueron diagnosticados de NAC de alto riesgo según el PSI.

La cohorte NACURG tampoco encontró una mejoría significativa de la reclasificación de pacientes en función del riesgo de mortalidad a los 90 días (NRI 4,81%, $p = 0,86$).

En resumen, en cuanto a la mortalidad a medio plazo hay pocos estudios que aporten datos acerca de la utilidad de la MR-proADM. Todos ellos coinciden en la capacidad pronóstica de este biomarcador de forma aislada, sin embargo, los resultados en cuanto a su utilidad añadido a la escala PSI son discordantes.

Otros estudios han analizado la utilidad de MR-proADM para predecir mortalidad a más largo plazo: Krüger et al.¹³⁷ y Julian-Jiménez et al.¹⁴⁸ estudiaron la predicción de mortalidad a los 180 días, Bello et al.¹⁴⁶ también aportó datos en relación a la mortalidad a los 12 meses y finalmente Guertler et al.¹⁴⁰ estudiaron la utilidad de la MR-proADM para predecir la mortalidad a los 18 meses del diagnóstico de NAC. En la cohorte NACURG el seguimiento de los pacientes no fue tan prolongado por lo que no podemos aportar datos en relación con la utilidad de la MR-proADM en la predicción de mortalidad a largo plazo.

6.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO NACURG

Este estudio presenta varias limitaciones que deben ser tenidas en consideración:

En primer lugar, se trata de un estudio unicéntrico, esto hace que los resultados obtenidos hayan podido estar condicionados por el perfil de pacientes que consulta o el modo de trabajo propio del servicio de urgencias del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Por ello los resultados de los estudios unicéntricos son menos generalizables.

Por otra parte, la variable dependiente ingreso en UCI es muy vulnerable a un posible sesgo de inclusión debido a distintas políticas de admisión en estas unidades. Quizá variables objetivas como necesidad de VM o desarrollo de shock hubieran sido más objetivas. No obstante, estas variables dependientes pueden aparecer, y de hecho, aparecen con más frecuencia en pacientes no candidatos a la intubación orotraqueal, ya sea por edad, comorbilidad o mala vida basal. Estos pacientes no se benefician del ingreso en UCI y por lo tanto, la utilidad de la MR-proADM para decidir la ubicación del paciente sería menor.

Nuestra variable dependiente combinada evento adverso fue fundamentalmente determinada por el reingreso hospitalario precoz, la frecuencia de ingreso en UCI y la mortalidad a corto plazo de nuestra cohorte fue baja. Además, esta baja incidencia de ingreso en UCI y mortalidad a corto plazo hace que los resultados del análisis de curvas ROC deban ser interpretados con cautela.

En el estudio NACURG no se determinó la utilidad de los niveles de ácido láctico para predecir mala evolución y mortalidad a corto y medio plazo de los

pacientes con NAC. Esto se debió a que los niveles de ácido láctico solamente estuvieron disponibles en 122 pacientes, menos de 50% de la cohorte.

El clínico encargado del diagnóstico y tratamiento de pacientes no conocía los niveles de MR-proADM pero sí sabía que el paciente podía ser incluido en un estudio, lo que puede dar lugar a un sesgo de inclusión.

Aunque el tamaño muestral fue estimado teniendo en cuenta posibles diagnósticos erróneos de NAC en urgencias y las pérdidas durante el seguimiento, el porcentaje de pacientes excluidos por estos motivos superó lo esperado. Por ello, el tamaño de nuestra cohorte fue inferior al deseado lo que ha podido influir en la ausencia de significación estadística de algunos análisis realizados.

Para finalizar, aunque se protocolizó la determinación de muestras microbiológicas para pacientes hospitalizados, la extracción de las mismas no fue sistemática, lo que puede justificar el escaso porcentaje de aislamiento microbiológico en nuestra cohorte.

6.6. FUTURAS IMPLICACIONES

La aportación de la MR-proADM a la escala pronóstica PSI para predecir mala evolución en pacientes con NAC debe confirmarse en un gran estudio multicéntrico que hasta la fecha no se ha realizado en España. Desde el punto de vista práctico, la utilidad de la MR-proADM en urgencias debe evaluarse en un ensayo clínico aleatorizado que compare el uso de la escala PSI con el uso de la escala PSI asociada a la MR-proADM como guía para la toma de decisiones en los servicios de urgencias hospitalarios. La obtención de resultados positivos en cuanto a la tasa de ingreso hospitalario, reingreso, ingreso en UCI y mortalidad precoz con el uso del modelo combinado (PSI asociado a MR-proADM) junto con un análisis coste-eficacia favorable pueden ser los pasos previos a la generalización del uso de la MR-proADM en los servicios de urgencias hospitalarios.

VII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La determinación de los niveles plasmáticos de la región medial de la proadrenomedulina (MR-proADM) en los servicios de urgencias hospitalarios es útil para pronosticar la evolución clínica de los pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad y su combinación con la escala de gravedad "*Pneumonia Severity Index*" (PSI) permite una mejor reclasificación de los pacientes en grupos de riesgo, si bien los niveles plasmáticos de la MR-proADM no mejoran la precisión pronóstica de dicha escala.
2. Los niveles plasmáticos de la MR-proADM se correlacionan con la gravedad de la Neumonía Adquirida en la Comunidad con un índice de correlación superior a otros biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y el fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP).
3. Los pacientes que son hospitalizados, los que presentan bacteriemia y los que reingresan tras el alta hospitalaria presentan niveles más altos de la MR-proADM en el servicio de urgencias.
4. La MR-proADM muestra capacidad predictiva de eventos relacionados con la mala evolución de pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad, siendo la precisión buena para predecir bacteriemia, satisfactoria para predecir el ingreso en la unidad de cuidados intensivos y pobre para predecir el reingreso hospitalario.
5. La capacidad de los niveles de la MR-proADM determinados en el servicio de urgencias para predecir mala evolución de pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad fue satisfactoria, consiguiendo para un punto

de corte de 0,85 nmol/L una sensibilidad de 97% y especificidad de 36%. Esta capacidad pronóstica es superior a la obtenida por la PCR y similar a la obtenida por el PSI y los niveles de PCT y del NT-proBNP.

6. El mejor modelo pronóstico de mala evolución en pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad es el que combina los niveles de la MR-proADM y el PSI. La combinación de estos dos parámetros pronósticos no mejora la precisión obtenida por el PSI aislado pero sí permite una mejor reclasificación de pacientes en función de su riesgo de mala evolución. La mejoría se consigue fundamentalmente a expensas de una mejor clasificación de los pacientes que no presentan mala evolución de la Neumonía Adquirida en la Comunidad.
7. Los pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad que fallecen, tanto a 30 como a 90 días del diagnóstico, presentan niveles más elevados de la MR-proADM a su llegada al servicio de urgencias que los que sobreviven.
8. La determinación de forma aislada de los niveles de la MR-proADM en los servicios de urgencias es un excelente predictor de mortalidad a corto plazo, superior a la medición de los niveles de PCR y similar al PSI y a otros biomarcadores como la PCT o el NT-proBNP. Un punto de corte de la MR-proADM de 1,3 nmol/L obtiene una sensibilidad de 100% y una especificidad de 62% para predecir la mortalidad a corto plazo.
9. El modelo que combina los niveles de la MR-proADM y el PSI no mejora la precisión pronóstica del PSI aislado ni permite una mejor reclasificación de pacientes por categorías de riesgo de mortalidad a corto plazo.

10. La precisión obtenida por la medición aislada de los niveles de la MR-proADM para pronosticar la mortalidad a medio plazo es buena, superior a la obtenida por los niveles de PCR, PCT y NT-proBNP, y similar a la precisión pronóstica conseguida por el PSI. Un punto de corte de 1.3 nmol/L obtiene una sensibilidad de 90% y especificidad de 63% para predecir mortalidad a medio plazo.
11. El modelo que combina la MR-proADM y el PSI no consigue mejorar la precisión pronóstica ni una mejor reclasificación de pacientes en función de su riesgo de mortalidad a medio plazo con respecto al PSI aislado.
12. La determinación de la MR-proADM en los pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad que ingresan en un servicio de urgencias es una medición analítica sencilla y con utilidad práctica, por cuanto tiene una capacidad pronóstica similar a la escala PSI y a otros biomarcadores, incluso superior a estos últimos en algunos aspectos. Se requiere replicar estos resultados en un ensayo clínico aleatorizado, así como un análisis coste/beneficio, que será determinante para valorar su implantación en la rutina asistencial de la Neumonía Adquirida en la Comunidad en los servicios de urgencias hospitalarios.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2:S27-72.
2. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 Suppl 3:iii1-55.
3. American Thoracic S, Infectious Diseases Society of A. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388-416.
4. Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, Rajas O, et al. Normativa SEPAR: neumonía nosocomial. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:510-20.
5. Fenelon L. Unusual infections and new diagnostic methods in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis*. 1998;11:437-40.
6. Menéndez RT, A. Aspa, J. Capelastegui, A. Prat, C. Rodriguez de Castro, F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010;46:543-58.
7. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet*. 1987;1:671-4.
8. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol*. 1993;137:977-88.

9. Foy HM, Cooney MK, Allan I, Kenny GE. Rates of pneumonia during influenza epidemics in Seattle, 1964 to 1975. *JAMA*. 1979;241:253-8.
10. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64:1062-9.
11. Marrie TJ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in the elderly. *Semin Respir Infect*. 1990;5:260-8.
12. Lave JR, Fine MJ, Sankey SS, Hanusa BH, Weissfeld LA, Kapoor WN. Hospitalized pneumonia. Outcomes, treatment patterns, and costs in urban and rural areas. *J Gen Intern Med*. 1996;11:415-21.
13. Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *Eur Respir J*. 1997;10:1530-4.
14. Trotter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:727-33.
15. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellingan G, Ayres JG. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006;10 Suppl 2:S1.
16. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*. 2000;15:757-63.
17. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F, Group ES. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med*. 2009;103:309-16.

18. Mateos Rodríguez A. Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de Urgencias. *Emergencias*. 2000;12:80-9.
19. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jimenez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:312-8.
20. Gil-Prieto R, Garcia-Garcia L, Alvaro-Meca A, Mendez C, Garcia A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine*. 2011;29:412-6.
21. World Health Organization. Who Statistical Information System(WHOSIS). WHO Mortality Database. 2005. (Consultado el 27 de Octubre 2014).
22. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;371:1619-28.
23. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-50.
24. Alkhayer M, Jenkins PF, Harrison BD. The outcome of community acquired pneumonia treated on the intensive care unit. *Respir Med*. 1990;84:13-6.
25. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1617-24.

26. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, Bueno H, Ross JS, Horwitz LI, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA*. 2013;309:355-63.
27. Bruns AH, Oosterheert JJ, El Moussaoui R, Opmeer BC, Hoepelman AI, Prins JM. Pneumonia recovery: discrepancies in perspectives of the radiologist, physician and patient. *J Gen Intern Med*. 2010;25:203-6.
28. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther*. 1998;20:820-37.
29. Monge V, San-Martin VM, Gonzalez A. The burden of community-acquired pneumonia in Spain. *Eur J Public Health*. 2001;11:362-4.
30. Bartolome M, Almirall J, Morera J, Pera G, Ortun V, Bassa J, et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2004;23:610-6.
31. Gilbert K, Gleason PP, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, Obrosky DS, et al. Variations in antimicrobial use and cost in more than 2,000 patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 1998;104:17-27.
32. Kozma CM, Dickson M, Raut MK, Mody S, Fisher AC, Schein JR, et al. Economic benefit of a 1-day reduction in hospital stay for community-acquired pneumonia (CAP). *J Med Econ*. 2010;13:719-27.
33. Raut M, Schein J, Mody S, Grant R, Benson C, Olson W. Estimating the economic impact of a half-day reduction in length of hospital stay among patients with community-acquired pneumonia in the US. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2151-7.

34. Torres A, Dorca J, Zalacain R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1456-61.
35. Falguera M, Carratala J, Ruiz-Gonzalez A, Garcia-Vidal C, Gazquez I, Dorca J, et al. Risk factors and outcome of community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacilli. *Respirology*. 2009;14:105-11.
36. Centers for Disease C, Prevention. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:1071-4.
37. Marrie TB, JG. Thorner AR. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. UpToDate[consultado Noviembre 2014].
38. Cilloniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrus A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax*. 2011;66:340-6.
39. Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 1997;157:1453-9.
40. Albaum MN, Hill LC, Murphy M, Li YH, Fuhrman CR, Britton CA, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. PORT Investigators. *Chest*. 1996;110:343-50.
41. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect*. 2013;67:11-8.

42. Fee C, Weber EJ. Identification of 90% of patients ultimately diagnosed with community-acquired pneumonia within four hours of emergency department arrival may not be feasible. *Ann Emerg Med.* 2007;49:553-9.
43. Chandra A, Nicks B, Maniago E, Nouh A, Limkakeng A. A multicenter analysis of the ED diagnosis of pneumonia. *Am J Emerg Med.* 2010;28:862-5.
44. Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014;370:543-51.
45. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004;164:963-8.
46. Carratala J, Fernandez-Sabe N, Ortega L, Castellsague X, Roson B, Dorca J, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med.* 2005;142:165-72.
47. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58:377-82.
48. Ananda-Rajah MR, Charles PG, Melvani S, Burrell LL, Johnson PD, Grayson ML. Comparing the pneumonia severity index with CURB-65 in patients admitted with community acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis.* 2008;40:293-300.
49. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or

vasopressor support in community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2008;47:375-84.

50. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:1249-56.

51. Afshar N, Tabas J, Afshar K, Silbergleit R. Blood cultures for community-acquired pneumonia: are they worthy of two quality measures? A systematic review. J Hosp Med. 2009;4:112-23.

52. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med. 2004;164:502-8.

53. Dominguez J, Gali N, Blanco S, Pedroso P, Prat C, Matas L, et al. Detection of Streptococcus pneumoniae antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. Chest. 2001;119:243-9.

54. Andreo F, Prat C, Ruiz-Manzano J, Lores L, Blanco S, Cuesta MA, et al. Persistence of Streptococcus pneumoniae urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28:197-201.

55. Dominguez JA, Manterola JM, Blavia R, Sopena N, Belda FJ, Padilla E, et al. Detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in nonconcentrated urine and urine concentrated by selective ultrafiltration. J Clin Microbiol. 1996;34:2334-6.

56. Bello S, Chacon E, Hernandez A. Técnicas no invasivas en el diagnóstico de neumonía. Arch Bronconeumol. 1998;34 Suppl 2:31-40.

57. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17 Suppl 6:E1-59.
58. Halm EA, Teirstein AS. Clinical practice. Management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2002;347:2039-45.
59. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004;164:637-44.
60. Pines JM, Isserman JA, Hinfey PB. The measurement of time to first antibiotic dose for pneumonia in the emergency department: a white paper and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *J Emerg Med.* 2009;37:335-40.
61. Lim HF, Phua J, Mukhopadhyay A, Ngerng WJ, Chew MY, Sim TB, et al. IDSA/ATS minor criteria aid pre-intensive care unit resuscitation in severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2014;43:852-62.
62. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
63. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
64. Julian-Jimenez A, Candel-Gonzalez FJ, Gonzalez Del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamacion e infeccion en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:177-90.

65. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14:R15.
66. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206-17.
67. Cheng CW, Chien MH, Su SC, Yang SF. New markers in pneumonia. *Clin Chim Acta*. 2013;419:19-25.
68. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22:707-10.
69. Schuetz P, Stolz D, Mueller B, Morgenthaler NG, Struck J, Mueller C, et al. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2008;8:22.
70. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-29.
71. Kinasewitz GT, Yan SB, Basson B, Comp P, Russell JA, Cariou A, et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569]. *Crit Care*. 2004;8:R82-90.
72. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2008;12:R11.

73. Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Muller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:145-52.
74. Prat C, Lacombe A, Dominguez J, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Andreo F, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia. *J Infect*. 2007;55:400-7.
75. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
76. Barassi A, Pallotti F, Melzi d'Eril G. Biological variation of procalcitonin in healthy individuals. *Clin Chem*. 2004;50:1878.
77. Gonzalez-Castillo J, Candel FJ, Julian-Jimenez A. Antibioticos y el factor tiempo en la infeccion en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:173-80.
78. Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RH, Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1512-25.
79. Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DP, van Gorp EC. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect*. 2010;60:409-16.
80. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73:221-7.

81. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Gonzalez-Castro A, Garcia-Astudillo LA, Fernandez-Miret B. Valor pronostico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock septico. *Med Intensiva*. 2012;36:177-84.
82. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:84-93.
83. Fowler CL. Procalcitonin for triage of patients with respiratory tract symptoms: a case study in the trial design process for approval of a new diagnostic test for lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 4:S351-6.
84. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010;138:121-9.
85. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008;52:48-58 e2.
86. Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection*. 2005;33:257-63.
87. Kruger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J*. 2008;31:349-55.
88. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin*. 2006;22:503-19, ix-x.

89. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care*. 1999;3:45-50.
90. Knapp S, Gibot S, de Vos A, Versteeg HH, Colonna M, van der Poll T. Cutting edge: expression patterns of surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in human endotoxemia. *J Immunol*. 2004;173:7131-4.
91. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;192:553-60.
92. Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J*. 2007;30:556-73.
93. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura K, et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;203:631-9.
94. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev*. 2000;21:138-67.
95. Eto T, Kato J, Kitamura K. Regulation of production and secretion of adrenomedullin in the cardiovascular system. *Regul Pept*. 2003;112:61-9.
96. Cases A, Mora-Macia J. [Adrenomedullin: a new vasoactive peptide]. *Nefrologia*. 2001;21:16-25.

97. Kitamura K, Ichiki Y, Tanaka M, Kawamoto M, Emura J, Sakakibara S, et al. Immunoreactive adrenomedullin in human plasma. *FEBS Lett.* 1994;341:288-90.
98. Nishikimi T, Kitamura K, Saito Y, Shimada K, Ishimitsu T, Takamiya M, et al. Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects. *Hypertension.* 1994;24:600-4.
99. Ornan DA, Chaudry IH, Wang P. Saturation of adrenomedullin receptors plays an important role in reducing pulmonary clearance of adrenomedullin during the late stage of sepsis. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1586:299-306.
100. Dschietzig T, Azad HA, Asswad L, Bohme C, Bartsch C, Baumann G, et al. The adrenomedullin receptor acts as clearance receptor in pulmonary circulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;294:315-8.
101. Lewis LK, Smith MW, Brennan SO, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Degradation of human adrenomedullin(1-52) by plasma membrane enzymes and identification of metabolites. *Peptides.* 1997;18:733-9.
102. Sato K, Hirata Y, Imai T, Iwashina M, Marumo F. Characterization of immunoreactive adrenomedullin in human plasma and urine. *Life Sci.* 1995;57:189-94.
103. Kapas S, Catt KJ, Clark AJ. Cloning and expression of cDNA encoding a rat adrenomedullin receptor. *J Biol Chem.* 1995;270:25344-7.
104. Lainchbury JG, Cooper GJ, Coy DH, Jiang NY, Lewis LK, Yandle TG, et al. Adrenomedullin: a hypotensive hormone in man. *Clin Sci (Lond).* 1997;92:467-72.

105. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, Uematsu M, Furuichi S, Sakamaki F, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 2000;101:498-503.
106. Beltowski J, Jamroz A. Adrenomedullin--what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol*. 2004;56:5-27.
107. Lipton H, Gao Y, Lin B, Heaton J, Ferrara J, DeVito M, et al. Prodepin: a new product of the adrenomedullin (ADM) gene has systemic vasodilator activity. *Life Sci*. 1994;54:PL409-12.
108. Lipton H, Chang JK, Hao Q, Summer W, Hyman AL. Adrenomedullin dilates the pulmonary vascular bed in vivo. *J Appl Physiol* (1985). 1994;76:2154-6.
109. Allaker RP, Zihni C, Kapas S. An investigation into the antimicrobial effects of adrenomedullin on members of the skin, oral, respiratory tract and gut microflora. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;23:289-93.
110. Kohno M, Hanehira T, Kano H, Horio T, Yokokawa K, Ikeda M, et al. Plasma adrenomedullin concentrations in essential hypertension. *Hypertension*. 1996;27:102-7.
111. Kato J, Kitamura K, Matsui E, Tanaka M, Ishizaka Y, Kita T, et al. Plasma adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential or malignant hypertension. *Hypertens Res*. 1999;22:61-5.
112. Kato J, Kobayashi K, Etoh T, Tanaka M, Kitamura K, Imamura T, et al. Plasma adrenomedullin concentration in patients with heart failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:180-3.

113. Kobayashi K, Kitamura K, Etoh T, Nagatomo Y, Takenaga M, Ishikawa T, et al. Increased plasma adrenomedullin levels in chronic congestive heart failure. *Am Heart J.* 1996;131:994-8.
114. Kobayashi K, Kitamura K, Hirayama N, Date H, Kashiwagi T, Ikushima I, et al. Increased plasma adrenomedullin in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1996;131:676-80.
115. Ishihara T, Yokota N, Hisanaga S, Fujimoto S, Hirayama N, Kato J, et al. Increased plasma levels of mature form of adrenomedullin in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 1999;52:119-23.
116. Nishio K, Akai Y, Murao Y, Doi N, Ueda S, Tabuse H, et al. Increased plasma concentrations of adrenomedullin correlate with relaxation of vascular tone in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 1997;25:953-7.
117. Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K, et al. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1449-53.
118. Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, Kowalak JA, Bengoechea JA, Zipfel PF, et al. Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J Biol Chem.* 2001;276:12292-300.
119. Meeran K, O'Shea D, Upton PD, Small CJ, Ghatei MA, Byfield PH, et al. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:95-100.

120. Lewis LK, Smith MW, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Adrenomedullin(1-52) measured in human plasma by radioimmunoassay: plasma concentration, adsorption, and storage. *Clin Chem.* 1998;44:571-7.
121. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides.* 2004;25:1369-72.
122. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem.* 2005;51:1823-9.
123. Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Zeller T, Sinning CR, Keller T, et al. Midregional proadrenomedullin for prediction of cardiovascular events in coronary artery disease: results from the AtheroGene study. *Clin Chem.* 2012;58:226-36.
124. Funke-Kaiser A, Mann K, Colquhoun D, Zeller T, Hunt D, Simes J, et al. Midregional proadrenomedullin and its change predicts recurrent major coronary events and heart failure in stable coronary heart disease patients: the LIPID study. *Int J Cardiol.* 2014;172:411-8.
125. Pedowska-Wloszek J, Kostrubiec M, Kurnicka K, Ciurzynski M, Palczewski P, Pruszczyk P. Midregional proadrenomedullin (MR-proADM) in the risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2013;132:506-10.
126. Khorfan R. Usefulness of midrange-proadrenomedullin as a predictor of mortality in patients with COPD. *Chest.* 2014;146:e65.

127. Cavallazzi R, El-Kersh K, Abu-Atherah E, Singh S, Loke YK, Wiemken T, et al. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: A systematic review. *Respir Med.* 2014;108:1569-80.
128. Guignant C, Voirin N, Venet F, Lepape A, Monneret G. Persistent high level of circulating midregional-proadrenomedullin and increased risk of nosocomial infections after septic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72:293-6.
129. Khan SQ, O'Brien RJ, Struck J, Quinn P, Morgenthaler N, Squire I, et al. Prognostic value of midregional pro-adrenomedullin in patients with acute myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1525-32.
130. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2062-76.
131. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Miedinger D, Leuppi J, Muller C, et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest.* 2008;134:263-72.
132. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Muller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care.* 2005;9:R816-24.
133. Kang FX, Wang RL, Yu KL, Wei Q. [The study on pro-adrenomedullin as a new biomarker in sepsis prognosis and risk stratification]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2008;20:452-5.

134. Wang RL, Kang FX. Prediction about severity and outcome of sepsis by pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin. *Chin J Traumatol.* 2010;13:152-7.
135. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Muller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care.* 2006;10:R96.
136. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2009;136:823-31.
137. Kruger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T, et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1426-34.
138. Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, et al. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Crit Care.* 2010;14:R106.
139. Albrich WC, Dusemund F, Ruegger K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Bregenzer T, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis.* 2011;11:112.
140. Guertler C, Wirz B, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B, Schuetz P. Inflammatory responses predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;37:1439-46.

141. Renaud B, Schuetz P, Claessens YE, Labarere J, Albrich W, Mueller B. Proadrenomedullin improves Risk of Early Admission to ICU score for predicting early severe community-acquired pneumonia. *Chest*. 2012;142:1447-54.
142. Hartmann O, Schuetz P, Albrich WC, Anker SD, Mueller B, Schmidt T. Time-dependent Cox regression: serial measurement of the cardiovascular biomarker proadrenomedullin improves survival prediction in patients with lower respiratory tract infection. *Int J Cardiol*. 2012;161:166-73.
143. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med*. 2007;167:1655-63.
144. Welte T, Marre R, Suttorp N. [Competence network "community acquired pneumonia" (CAPNETZ). A first interim report]. *Internist (Berl)*. 2004;45:393-401.
145. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:1059-66.
146. Bello S, Lasierra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J*. 2012;39:1144-55.
147. Bereciartua Urbieto E MMC, Capelastegui Sáiz A, et al. Proteína C reactiva, procalcitonina y proadrenomedulina en la evolución de neumonías hospitalizadas. *Rev del Lab Clínico*. 2011;4(Supl. 1):23-29. 2011.
148. Julian-Jimenez A, Timon Zapata J, Laserna Mendieta EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo-de Los Reyes MJ, Cabezas-Martinez A, et al. Poder diagnóstico y

pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:225-35.

149. Lacoma A, Bas A, Tudela P, Gimenez M, Modol JM, Perez M, et al. Correlation of inflammatory and cardiovascular biomarkers with pneumonia severity scores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:140-6.

150. España PP, Capelastegui A, Mar C, Bilbao A, Quintana JM, Diez R, et al. Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2014.

151. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Llorca J, Ortiz F, Iglesias D, Prieto B. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13542.

152. Courtais C, Kuster N, Dupuy AM, Folschveiller M, Jreige R, Bargnoux AS, et al. Proadrenomedullin, a useful tool for risk stratification in high Pneumonia Severity Index score community acquired pneumonia. *Am J Emerg Med.* 2013;31:215-21.

153. Chen Y, Li C. [Prognostic and stratified value of adrenomedullin in community acquired pneumonia patients in emergency department]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2014;26:115-9.

154. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1730-54.

155. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
156. Caruhel P, Mazier C, Kunde J, Morgenthaler NG, Darbouret B. Homogeneous time-resolved fluoroimmunoassay for the measurement of midregional proadrenomedullin in plasma on the fully automated system B.R.A.H.M.S KRYPTOR. *Clin Biochem.* 2009;42:725-8.
157. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science.* 1988;240:1285-93.
158. Pencina MJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Statistical methods for assessment of added usefulness of new biomarkers. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:1703-11.
159. Albrich WC, Ruegger K, Dusemund F, Bossart R, Regez K, Schild U, et al. Optimised patient transfer using an innovative multidisciplinary assessment in Kanton Aargau (OPTIMA I): an observational survey in lower respiratory tract infections. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13237.
160. Kolditz M, Halank M, Schulte-Hubbert B, Bergmann S, Albrecht S, Hoffken G. Copeptin predicts clinical deterioration and persistent instability in community-acquired pneumonia. *Respir Med.* 2012;106:1320-8.
161. Schuetz P, Litke A, Albrich WC, Mueller B. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26:159-67.
162. Capelastegui A, Espana PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al. Study of community-acquired pneumonia: incidence, patterns of care, and outcomes in primary and hospital care. *J Infect.* 2010;61:364-71.

163. Ibero Esparza C, Regidor Sanz E, Diaz Pedroche C, Garcia de Casasola G. Si fiebre, ¿hemocultivos? *Rev Clin Esp.* 2010;210:559-66.
164. Renaud B, Labarere J, Coma E, Santin A, Hayon J, Gurgui M, et al. Risk stratification of early admission to the intensive care unit of patients with no major criteria of severe community-acquired pneumonia: development of an international prediction rule. *Crit Care.* 2009;13:R54.
165. Steyerberg EW, Pencina MJ, Van Calster B. [Discriminative ability, reclassification and net benefit: the predictive value of biomarkers]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156:A5029.
166. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation.* 2007;115:928-35.
167. Vickers AJ, Cronin AM, Begg CB. One statistical test is sufficient for assessing new predictive markers. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:13.
168. Albrich WC, Ruegger K, Dusemund F, Schuetz P, Arici B, Litke A, et al. Biomarker-enhanced triage in respiratory infections: a proof-of-concept feasibility trial. *Eur Respir J.* 2013;42:1064-75.
169. Kolditz M, Ewig S, Hoffken G. Management-based risk prediction in community-acquired pneumonia by scores and biomarkers. *Eur Respir J.* 2013;41:974-84.

IX. ANEXOS

9.1. ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA 1. HOJA INFORMATIVA PARA PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

NACURG:

“POTENCIAL PRONÓSTICO DE LA PROADRENOMEDULINA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN URGENCIAS”

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección aguda que afecta al pulmón. La NAC es un motivo frecuente de consulta en los servicios de urgencias y puede ser leve y tratarse en domicilio o grave y requerir hospitalización.

El objetivo de este trabajo de investigación es conocer si los valores de la molécula proadrenomedulina (ProADM) determinados en la analítica realizada en urgencias se relacionan con la evolución y la gravedad de la NAC.

Si usted accede se le incluiría en el estudio, lo que conllevaría la recuperación de la muestra de sangre ya extraída a su llegada a urgencias (no se requiere la extracción de muestras adicionales), la realización de una pequeña entrevista acerca de sus antecedentes personales médicamente relevantes y los síntomas actuales y finalmente, el posterior seguimiento telefónico a los 30 y 90 días de la consulta.

Su participación en el estudio es voluntaria debiendo dar su consentimiento por escrito (o en su nombre un familiar directo si su situación clínica no lo permitiera). Su relación con el personal sanitario que le atiende en el Servicio de Urgencias no será afectada de ninguna manera sea cual sea su decisión.

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos personales se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Su nombre será sustituido por un código anónimo de manera que sólo los investigadores del estudio podrán relacionar sus datos con su nombre. Igualmente el consentimiento para el tratamiento y cesión de sus datos personales es revocable, por lo tanto en cualquier momento usted puede ejercer su derecho al acceso y cancelación de sus datos dirigiéndose a la Dra. Gordo (investigadora principal del estudio).

Este estudio ha sido autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Si tiene alguna duda o consulta que realizar puede ponerse en contacto con el equipo clínico del Servicio de Urgencias de 9 a 15 horas en el siguiente teléfono: 91 5868499, médicos responsables Dra. S. Gordo (investigadora principal), Dr. JA Andueza (Jefe del Servicio de Urgencias, hospital Gregorio Marañón).

HOJA 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO NACURG:

“POTENCIAL PRONÓSTICO DE LA PROADRENOMEDULINA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN UN SERVICIO DE URGENCIAS”

(nombre / apellidos paciente)

(nombre / apellidos investigador)

(nombre / apellidos familiar)

1. Confirmando que he sido informado en detalle de la naturaleza y objetivos de este estudio del Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
2. Me ha sido proporcionada una hoja de información. He entendido la información que me han proporcionado, oral y escrita. He podido hacer preguntas sobre el citado estudio y estoy de acuerdo en cumplir los requisitos tal y como están establecidos en dicha hoja de información.
3. Entiendo que mi participación es totalmente voluntaria y que puedo no participar o solicitar en cualquier momento que mis datos sean eliminados de la base de datos sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
4. Consiento que mi información clínica sea incorporada al estudio y pueda ser utilizada en estudios de carácter epidemiológico siempre y cuando se garantice el cumplimiento de la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
5. Presto libremente mi conformidad para que se me incluya en el estudio **“POTENCIAL PRONÓSTICO DE LA PROADRENOMEDULINA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN UN SERVICIO DE URGENCIAS”** del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Fecha:

Firma (paciente)

Firma (investigador)

9.2. ANEXO 2: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

ANEXO 2
(ESTUDIO NACURG)

Nº CASO: SEXO:
NHC: F. NACIM: F. ING:

SÍNTOMAS

☐ TOS

☐ EXPECTORACIÓN

☐ DISNEA

☐ DOLOR TORÁCICO

☐ FIEBRE

☐ MEG

☐ OTROS.....

1º

+

RX TÓRAX CON INFILTRADO NUEVO

☐ Alveolar / Intersticial / Mixto

☐ Unilobar / Multilobar / Bilateral

☐ Derrame pleural

- ESCALA DE FINE o PORT o PSI -

Factores demográficos	Puntuación
1. Edad en varón	Nº de años
2. Edad en mujer	Nº de años - 10
3. Asilo o residencia	Nº años + 10
Comorbilidades	
4. Enferm. neoplásica	30
5. Enferm. hepática	20
6. ICC	10
7. Enf. cerebrovascular	10
8. Enfermedad renal	10
Hallazgos examen físico	
9. Estado mental alterado	20
10. Frec. respirat. > 30/min.	20
11. TAS < 90 mmHg	20
12. Tª < 35°C o > 40°C	15
13. FC > 125 lpm	10
Hallazgos laboratorio / Rx	
14. pH arterial < 7,35	30
15. BUN ≥ 30 mg/dL	20
16. Na < 130 nmol/L	20
17. G > 250 mg/dL	10
18. Hc < 30%	10
19. PaO ₂ < 60 mmHg o < 90%	10
20. Derrame pleural	10
TOTAL	

Clase de riesgo	Puntuación	Lugar tto.	Mortalidad (%)
Clase I (leve)	< 50 años, sin comorbilidades	Dom (salvo hipoxemia o multilobar)	0,1
Clase II (leve)	≤ 70		0,6
Clase III (leve)	71-90	Dom/Hos	0,9-2,8
Clase IV (moder.)	91-130	Hos/UCI	8,2-9,3
Clase V (alto)	> 130	Hos/UCI	27-29,2

- ESCALA CURB65 -

	Puntuación
1. Confusión	1
2. Uremia > 7 mmol/L ó > 42 mg/dl	1
3. Frec. Respiratoria > 30	1
4. TAS < 90 ó TAD < 60 (Blood)	1
5. Edad > 65 años	1
TOTAL	

Puntuación total	Lugar tto.	Mortalidad (%)
0 (bajo riesgo)	Dom	0,6
1 (bajo riesgo)	(salvo hipoxemia o multilobar)	2,7
2 (intermedio)	Hos	6,8
3 (riesgo alto)	Hos/UCI (si grave)	14
> 4 (riesgo alto)	UCI	27,8

NO CUMPLE CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

☐ Menores de 18 años

☐ NEUMONIA NOSOCOMIAL (hospitalización en los 30 días previos durante más de 48 horas)

☐ PACIENTE INSTITUCIONALIZADO

☐ IMMUNODEPRIMIDOS (VIH, ID primarias, neoplasias hematológicas, trasplantados, QT en últimos mes, fármacos biológicos, leucocitos < 1000 o neutrófilos < 500 cel/μL)

☐ HEMODIALISIS

☐ FIBROSIS QUÍSTICA

☐ TUMOR PULMONAR ACTIVO

☐ TBC ACTIVA

☐ VENTILACIÓN DOMICILIARIA (CPAP o BIPAP)

☐ ABSCESO PULMONAR / NEUMONIA OBSTRUCTIVA / ASPIRACIÓN CLARA

☐ SITUACIÓN PALIATIVA TERMINAL CONOCIDA PREVIA

☐ CUSTODIADOS / ENCARCELADOS

☐ EMBARAZADAS

☐ INCLUIDOS PREVIAMENTE EN EL ESTUDIO

☐ DEMENCIADOS (INCAPACIDAD PARA LA COMUNICACIÓN)

☐ NO FIRMA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

3º

OTROS ANTECEDENTES RELEVANTES

☐ VACUNACIÓN PREVIA

☐ INFLUENZA

☐ NEUMOCOCO

Índice de Charlson

Infarto de miocardio **1 punto**

Insuficiencia cardíaca congestiva

Enfermedad vascular periférica

Enfermedad cerebrovascular

Demencia

Enfermedad respiratoria crónica

Enfermedad del tejido conectivo

Úlcus péptico

Hepatopatía leve

Diabetes mellitus sin afectación de órganos diana

Hemiplejía **2 punto**

Enfermedad renal moderada-grave

Diabetes mellitus con afectación de órganos diana

Cualquier tumor sin metástasis

Leucemia (aguda o crónica)

Linfoma

Enfermedad hepática moderada o severa **3 punto**

Tumor sólido con metástasis **6 punto**

SIDA

ENFERMEDAD ACTUAL

☐ TIEMPO DE EVOLUCIÓN DÍAS.....

☐ TRATAMIENTO ANTIBIOTICO PREVIO.....

EXPLORACIÓN FÍSICA

☐ TAS.....TAD.....

☐ FC.....FR.....

☐ Tª.....SO2 basal.....

☐ FiO2.....

☐ Confusión o estado mental alterado

ANALÍTICA

Leucocitos.....Plaquetas.....Hb.....Hcto.....

Fib.....Urea.....Sodio.....

pH.....pO2.....Láctico.....

PCR.....PCT.....ProBNP.....

ProADM.....(posterior)

TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

☐ FÁRMACO.....

☐ TIEMPO DEMORA (HORAS).....

DESTINO

☐ ALTA

☐ INGRESO

EVOLUCIÓN	
COMPLICACIONES: <input type="checkbox"/> Empiema/ Fecha..... <input type="checkbox"/> SDRA/ Fecha..... <input type="checkbox"/> Ingreso en UCI/ Fecha.....	MORTALIDAD: Intrahospitalaria/ Fecha..... <input type="checkbox"/> A corto plazo (30 días)/ Fecha..... <input type="checkbox"/> A medio plazo (90 días)/ Fecha.....
REINGRESO: sí / no Fecha..... Ingreso por cualquier causa a 30 días	

CRITERIOS DE INGRESO UCI/ADA <input type="checkbox"/> Necesidad de VM <input type="checkbox"/> Shock séptico <input type="checkbox"/> 3 de los siguientes <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> PSA < 90 mmHg (que requiere fluidoterapia) <input type="checkbox"/> Neumonía multilobar (≥ 2 lóbulos) <input type="checkbox"/> FR ≥ 30 rpm <input type="checkbox"/> Confusión / desorientación <input type="checkbox"/> Urea ≥ 45 mg/dl <input type="checkbox"/> PaO₂/FiO₂ ≤ 250 <input type="checkbox"/> Leucopenia < 4000 /mm³ <input type="checkbox"/> Trombocitopenia < 100000/mm³ <input type="checkbox"/> Hipotermia (T_a < 36°C) 	OTRAS COMPLICACIONES <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
--	---

PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS
<input type="checkbox"/> HEMOCULTIVOS: POSITIVO / NEGATIVO
<input type="checkbox"/> ANTIGENO EN ORINA: POSITIVO / NEGATIVO.....
<input type="checkbox"/> PCR INFLUENZA ASPIRADO NASOFARINGEO: POSITIVO / NEGATIVO.....
<input type="checkbox"/> LBA: POSITIVO / NEGATIVO.....
<input type="checkbox"/> ESPUTO: POSITIVO / NEGATIVO.....
<input type="checkbox"/> LÍQUIDO PLEURAL: POSITIVO / NEGATIVO.....
<input type="checkbox"/> OTROS :.....

9.3. ANEXO 3: ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ADM: adrenomedulina

ADN: ácido desoxirribonucleico

ANP: péptido natriurético atrial

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

ATS: *American Thoracic Society*

AUC: *area under the ROC curve*, en español área bajo la curva

BAL: lavado broncoalveolar

BEGN: bacilos entéricos gramnegativos

BNP: péptido natriurético tipo B

BTS: *British Thoracic Society*

CAPNETZ: *German Competence Network for the Study of CAP*

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Cr: creatinina

CT: calcitonina

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ES: *Estimator set*, en español estimador conjunto

ET-1: endotelina-1

FC: frecuencia cardíaca

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno

FR: frecuencia respiratoria

GenIMS: *Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis*

Hb: hemoglobina

HCAP: *Healthcare Associated Pneumonia*, en español neumonía relacionada con la asistencia sanitaria

Hcto: hematocrito

IDSA: *Infectious Diseases Society of America*

IL-6: interleucina-6

IL-8: interleucina-8

lpm: latidos por minuto

LPS: lipopolisacarido

mmHg: milímetros de mercurio

MR-proADM: región medial de la proadrenomedulina

NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

NT-proBNP: fragmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B

° C: grados centígrados

p25: percentil 25

p75: percentil 75

PAMP: péptido N-terminal de proadrenomedulina

PaO₂/FiO₂: presión arterial de oxígeno/ fracción inspirada de oxígeno

PAS: presión arterial sistólica

PCR: proteína C reactiva

PreproADM: péptido precursor de la ADM humana

ProADM: proadrenomedulina

ProANP: propéptido natriurético atrial

ProE1: péptido precursor de endotelina 1

PSI: *Pneumonia Severity Index*, en español Índice de severidad de la neumonía

RIA: radioinmunoensayo

RIC: rango intercuartílico

rpm: respiraciones por minuto

RV-: razón de verosimilitud negativa

RV+: razón de verosimilitud positiva

SCAP: *Severity Community Acquired Pneumonia*, en español Neumonía Adquirida en la Comunidad grave

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SMART-COP: presión arterial **S**istólica, afectación **M**ultilobar en radiografía de tórax, **A**lbumina, frecuencia **R**espiratoria, **T**aquicardia, **C**onfusión, baja **O**xigenación y bajo **pH**

SO₂: saturación de oxígeno

SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*, en español evaluación del fallo orgánico relacionado con sepsis

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

sTREM-1: *soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1*, en español receptor soluble de superficie expresado en las células mieloides

T^a: temperatura

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa

UCI: unidad de cuidados intensivos

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

VM: ventilación mecánica

VMI: ventilación mecánica invasiva

VMNI: ventilación mecánica no invasiva

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

9.4. ANEXO 4: ACEPTACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN PLOS ONE JOURNAL

El estudio NACURG fue aceptado para su publicación por la revista internacional PLOS ONE el pasado 10 de abril de 2015.

PLOS ONE <em@editorialmanager.com>

10 de abril de 2015, 23:04

Responder a: PLOS ONE <plosone@plos.org>

Para: Susana Gordo-Remartínez <susanagordo79@gmail.com>

CC: mcalmor@yahoo.com, tremendojuan@yahoo.es, anacastuerag@yahoo.es, mar.gallegoac@gmail.com, carolina.puertas@salud.madrid.org, jose_nuevo@hotmail.com, domingo.sanchez.sendin@gmail.com, mggamiz@salud.madrid.org, sevillanofernandez@hotmail.com, luisantonio.alvarezsala@salud.madrid.org, juanantonio.andueza@salud.madrid.org, josemaria.demiguel@salud.madrid.org

PONE-D-15-00919R1

Usefulness of Midregional Proadrenomedullin to predict Poor Outcome in patients with Community Acquired Pneumonia

Dear Dr. Gordo-Remartínez:

I am pleased to inform you that your manuscript has been deemed suitable for publication in PLOS ONE. Congratulations! Your manuscript is now with our production department.

If you or your institution will be preparing press materials for this manuscript, you must inform our press team in advance. Your manuscript will remain under strict press embargo until 2 pm Eastern Time on the date of publication. For more information please contact onepress@plos.org.

For any other questions or concerns, please email plosone@plos.org.

Thank you for submitting your work to PLOS ONE.

With kind regards,

PLOS ONE Editorial Office Staff
on behalf of

Dr James D. Chalmers
Academic Editor
PLOS ONE

X. RESUMEN

Determinación de los niveles plasmáticos de la región medial de la proadrenomedulina en urgencias como marcador pronóstico de la evolución clínica en pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad

Introducción

La Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es la tercera infección más frecuente diagnosticada en los servicios de urgencias hospitalarios. Su gravedad varía desde formas leves que pueden ser tratadas ambulatoriamente a formas graves con alto riesgo de mala evolución. De hecho, la NAC es una de las principales causas de mortalidad en países desarrollados. Una identificación precoz de los pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones podría reducir el gasto sanitario y la mortalidad. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de escalas pronósticas de gravedad para decidir donde realizar el tratamiento, las pruebas complementarias que se deben solicitar para el diagnóstico etiológico y la antibioterapia empírica adecuada. El “*Pneumonia Severity Index*” (PSI) es la escala pronóstica más validada aunque tiene limitaciones.

La región medial de la proadrenomedulina (MR-proADM) es un marcador pronóstico en pacientes con NAC.

Objetivos

Nuestro objetivo es confirmar si la MR-proADM añadida al PSI mejora el potencial pronóstico del PSI usado de manera aislada y determinar si este modelo combinado puede ser usado para predecir mala evolución en pacientes diagnosticados de NAC en un servicio de urgencias.

Material y métodos

Pacientes consecutivos diagnosticados de NAC en el servicio de urgencias fueron incluidos de forma prospectiva en este estudio observacional y unicéntrico. Neumonía fue definida por la presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos clínicos o analíticos (tos, expectoración, disnea, dolor torácico, fiebre, auscultación pulmonar anormal o leucocitos >10.000 o <4.000 células/ μL) asociados con un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax.

La variable dependiente principal, denominada mala evolución fue definida como la presencia de al menos un evento adverso: ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), reingreso hospitalario o mortalidad a los 30 días del diagnóstico de la NAC en el servicio de urgencias. Otras variables dependientes secundarias fueron la mortalidad por cualquier causa a los 30 y 90 días del diagnóstico (mortalidad a corto y medio plazo), respectivamente. La capacidad predictiva de las variables independientes continuas (incluidas la MR-proADM) tanto de evento adverso como de mortalidad a corto y a medio plazo se estudió mediante las curvas ROC (*receiver operating characteristic*). Se estimó el área bajo la curva (AUC) y su intervalo de confianza y se comparó con la obtenida por el PSI. Se comparó la capacidad de la MR-proADM añadida al PSI con el uso del PSI aislado mediante curvas ROC, regresión logística y reclasificación de riesgos. Se asumió significación estadística cuando se obtuvo una $p < 0,05$.

Resultados

Doscientos veintiséis pacientes fueron incluidos. La edad mediana (RIC) fue 76 (27,8) años. De todos los pacientes, el 55,3% fueron hombres, el 39,4% tuvieron PSI clases IV o V, el 1,8% ingresaron en UCI y el 11,8% reingresaron en el primer mes, tras el alta hospitalaria. Treinta y tres pacientes (14,6%) presentaron mala evolución. La mortalidad fue de 1,8% y 4,4% a los 30 y 90 días, respectivamente.

Encontramos una correlación creciente significativa entre los niveles de MR-proADM y las clases de gravedad de la NAC establecidas por el PSI (tau-b 0,61; $p<0,001$). Además, los niveles de MR-proADM fueron más altos en pacientes hospitalizados (mediana [RIC]: 1,21[0,71] vs 0,58[0,38]; $p<0,001$), pacientes con bacteriemia (2,42[0,93] vs 1,11[0,75]; $p=0,001$), pacientes que reingresaron tras el alta hospitalaria (1,39[1,23] vs 1,05[0,77]; $p=0,004$) y los pacientes que fallecieron a corto y medio plazo (4,30[6,21] vs 1,07[0,8]; $p=0,007$) y (3,15 [2,47] vs 1,06 [0,79]; $p<0,001$), respectivamente.

Los niveles de MR-proADM fueron más elevados en pacientes que tuvieron mala evolución (1,56 [1,37] vs 1,05 [0,77]; $p<0,001$). Para predecir mala evolución la mayor area bajo la curva (AUC) fue la obtenida por el PSI (0,74 [0,64-0,85]), la cual no fue significativamente mayor que la conseguida por la MR-proADM (AUC 0,72 [0,63-0,81]; $p>0,05$). El punto de corte de MR-proADM elegido para predecir evento adverso fue 0,85 nmol/L, con una sensibilidad de 97%, especificidad de 36%, razón de verosimilitud positiva de 1,5 y razón de verosimilitud negativa de 0,08. Un punto de corte de 1,3 nmol/l obtuvo una sensibilidad de 64% y especificidad de 65%, razón de verosimilitud positiva y

negativa de 1,83 y 0,56, respectivamente. El modelo que combina PSI y MR-proADM fue el modelo predictivo bien calibrado con mayor bondad de ajuste (menor *Akaike Information Criterion* [AIC]) y que mejor explicó la incertidumbre de los datos (McFadden's $R^2 = 0,17$). Este modelo combinado no mejoró la precisión predictiva de mala evolución comparado con el PSI aislado (AUC 0,75 [0,65-0,85] vs AUC 0,74 [0,64-0,85]; $p=0,652$); sin embargo, 10 pacientes fueron correctamente reclasificados cuando se usó el modelo combinado obteniéndose un Índice de Reclasificación Neta (NRI) de 7,69% ($p = 0,034$). El porcentaje de mejoría fue de 3,03% ($p=0,317$) y 4,66% ($p=0,020$) para eventos y no eventos, respectivamente.

La precisión predictiva de mortalidad a corto plazo obtenida por la MR-proADM fue similar a la conseguida por el PSI (AUC 0,90 [0,72-1,00] vs AUC 0,90 [0,80-1,00]; $p=0,901$), respectivamente. Para predecir mortalidad a corto plazo un punto de corte de la MR-proADM de 1,3 nmol/L obtuvo una sensibilidad de 100%, especificidad de 62%, razón de verosimilitud positiva de 2,64 y razón de verosimilitud negativa de 0,00. De la misma manera, un punto de corte de 1,5 nmol/L obtuvo una sensibilidad de 75%, especificidad de 73%, razón de verosimilitud positiva de 2,73 y razón de verosimilitud negativa de 0,34. El modelo combinado (PSI asociado a MR-proADM) no mejoró la precisión predictiva ofrecida por el PSI aislado (AUC 0,84 [0,54-1,00] vs AUC 0,90 [0,80-1,00], $p=0,567$) ni la reclasificación de pacientes (NRI 81,31%; $p=0,061$) para predecir la mortalidad a corto plazo.

La MR-proADM fue el marcador analítico no incluido en el PSI con mayor precisión para la predicción de mortalidad a los 90 días del diagnóstico (AUC 0,89 [0,79-0,98]) consiguiendo una capacidad predictiva similar a la obtenida por

el PSI (AUC 0,89 [0,82-0,96]; $p=0,903$). Para predecir mortalidad a medio plazo, un punto de corte de la MR-proADM de 1,5 nmol/L consiguió una sensibilidad de 80%, especificidad de 74%, razón de verosimilitud positiva de 3,09 y razón de verosimilitud negativa de 0,27. Así mismo, un punto de corte de 1.3 nmol/L obtuvo una sensibilidad de 90%, especificidad de 63%, razón de verosimilitud positiva de 2,46 y razón de verosimilitud negativa de 0,16. El modelo aislado de MR-proADM y el combinado de PSI y MR-proADM fueron los modelos predictivos con mejor ajuste, sin embargo el modelo combinado no mejoro la precisión predictiva de mortalidad a medio plazo ofrecida por el PSI (AUC 0,89 [0,80-0,98] vs AUC 0,89 [0,82-0,96]; $p=0,952$) ni mejoró la clasificación de riesgos (NRI 4,81%, $p=0,857$).

Conclusiones

Los niveles de MR-proADM se correlacionan con la gravedad de la Neumonía adquirida en la Comunidad.

La MR-proADM es un predictor de mala evolución y de mortalidad, tanto a corto como a medio plazo, similar al PSI en pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad.

La combinación de la MR-proADM y el PSI permite una mejor reclasificación de pacientes en función de su riesgo de mala evolución comparado con el uso del PSI de manera aislada.

XI. SUMMARY

Usefulness of Midregional Proadrenomedullin levels in emergency departments as a prognostic marker of outcome in patients with Community Acquired Pneumonia

Background

Community acquired pneumonia (CAP) is the third most frequently diagnosed infection in the emergency departments (ED). CAP ranges from a mild affection that can be treated at home to a severe disease. In fact, CAP is one of the leading causes of death in developed countries. An early identification of patients with a higher risk for complications could lead to both a reduction of medical costs and deaths. Clinical practice guidelines recommend the use of severity prediction rules to choose among the adequate empirical antibiotic regimen, the intensity of the requested complementary studies, and need of intensive care to finally decide whether treatment can be followed on an outpatient basis. All these recommendations facilitate decision making in the ED. In this way, the Pneumonia Severity Index (PSI) is the most widely validated score despite having some limitations.

Midregional proadrenomedullin (MR-proADM) is a prognostic biomarker in patients with CAP.

Aims

We sought to confirm whether MR-proADM added to PSI improves the potential prognostic value of PSI alone, and tested to what extent this combination could be useful in predicting poor outcome of patients with CAP in an ED.

Methods

Consecutive patients diagnosed with CAP were enrolled in this prospective, single-centre, observational study. Pneumonia was defined as the presence of at least one of the following symptoms: cough, expectoration, dyspnea, chest pain, fever, abnormal lung auscultation or leukocytes $> 10,000$ or $< 4,000$ cells/ μL in combination with a new infiltrate on a chest X-ray. The main outcome, namely “poor outcome” of CAP, was measured through a composite variable defined as the existence of an adverse event: ICU admission, hospital readmission, or mortality at 30 days after CAP diagnosis in the ED. Other secondary outcomes were: mortality due to any cause at 30 and 90 days after CAP diagnosis in the ED (short-term and mid-term mortality), respectively. The predictive ability of continuous independent variables (included MR-proADM) for either an adverse event or mortality was evaluated through ROC (receiver operating characteristic) curves. The area under the curve (AUC) and its confidence interval was compared with that obtained with the PSI.

We analysed the ability of MR-proADM added to PSI to predict poor outcome using receiver operating characteristic (ROC) curves, logistic regression and risk reclassification and compared it with the ability of PSI alone. A p value of 0.05 was considered statistically significant.

Results

Two hundred twenty-six patients were included. Median age (IQR) was 76 (27.8) years. Of all patients, 55.3% were male, 39.4% had PSI IV or V, 1.8% were admitted to the ICU, and 11.8% were readmitted during the first month after

discharge. Thirty-three patients (14.6%) reached primary outcome. Mortality was 1.8% and 4.4% at 30 and 90 days, respectively.

We found a significant increasing trend between MR-proADM levels and severity of CAP as assessed by PSI (tau-b 0.61, $p < 0.001$). Likewise, MR-proADM levels were significantly higher in hospitalised patients (median [IQR]: 1.21[0.71] vs 0.58[0.38], $p < 0.001$), patients with bacteraemia (2.42[0.93] vs 1.11[0.75], $p = 0.001$), patients with early readmission after discharge (1.39[1.23] vs 1.05[0.77], $p = 0.004$) and patients who died in the short- and mid-term (4.30[6.21] vs 1.07[0.8], $p = 0.007$) and (3.15 [2.47] vs 1.06 [0.79]; $p < 0.001$), respectively.

MR-proADM levels were significantly higher in patients with poor outcome (1.56 [1.37] vs 1.05 [0.77], $p < 0.001$). To predict poor outcome the highest area under curve (AUC) was found for PSI (0.74 [0.64-0.85]), which was not significantly higher than for MR-proADM (AUC 0.72 [0.63-0.81], $p > 0.05$). The optimal cut-off point for MR-proADM to predict adverse event was 0.85 nmol/L, with 97% sensitivity, 36% specificity, likelihood ratio for positive test of 1.5 and likelihood ratio for negative test of 0.08. A cut-off point of 1.3 nmol/L had a sensitivity of 64%, specificity of 65% and likelihood ratio for positive and negative test of 1.83 and 0.56, respectively. The combination of PSI and MR-proADM was the well-calibrated predictive model with a lower AIC (*Akaike Information Criterion*), as well as the one that best explained data uncertainty (McFadden's $R^2 = 0.17$). The combination of PSI and MR-proADM failed to improve the predictive potential of PSI alone (AUC 0.75[0.65-0.85] vs AUC 0.74[0.64-0.85], $p = 0.652$); however, 10 patients were appropriately reclassified when the combined PSI and MR-proADM model was used as compared with the model of PSI alone. Net reclassification improvement (NRI) index was statistically

significant 7.69% ($p=0.034$) with an improvement percentage of 3.03% ($p=0.317$) for adverse event, and 4.66% ($p=0.020$) for no adverse event.

MR-proADM predicted short-term mortality with values similar to PSI (AUC 0.90[0.72-1.00] vs AUC 0.90[0.80-1.00], $p=0.901$), respectively. A cut-off point for MR-proADM of 1.3 nmol/L had a sensitivity of 100%, specificity of 62%, likelihood ratio for positive test of 2.64 and likelihood ratio for negative test of 0.00 for predicting 30-day mortality. In a similar fashion, a cut-off point for MR-proADM of 1.5 nmol/L had a sensitivity of 75%, specificity of 73%, likelihood ratio for positive test of 2.73 and likelihood ratio for negative test of 0.34. The combined model (PSI plus MR-proADM) did not improve the predictive ability of PSI alone (AUC 0.84[0.54-1.00] vs 0.90[0.80-1.00], $p=0.567$) or the reclassification risk of patients (NRI 81.31%, $p=0.061$) to predict short-term mortality.

MR-proADM was the analytical marker not included in the PSI with the highest AUC to predict mortality at 90 days (0.89 [0.79-0.98], showing an AUC similar to that obtained with the PSI (AUC 0.89[0.82-0.96], $p=0.903$). A cut-off point for MR-proADM of 1.5 nmol/L had a sensitivity of 80%, specificity of 74%, likelihood ratio for positive test of 3.09 and likelihood ratio for negative test of 0.27 to predict mid-term mortality and a cut-off point for MR-proADM of 1.3 nmol/L had a sensitivity of 90%, specificity of 63%, likelihood ratio for positive test of 2.46 and likelihood ratio for negative test of 0.16. Both the MR-proADM alone and the combined PSI plus MR-proADM were the predictive models that showed the best adjustment, but the combined model did not improve the predictive ability of PSI alone (AUC 0.89[0.80-0.98] vs 0.89[0.82-0.96], $p=0.952$) or the reclassification risk of patients (NRI 4.81%, $p=0.857$) to predict mid-term mortality.

Conclusion

MR-proADM levels had a positive correlation with the Community-Acquired Pneumonia severity.

MR-proADM was a predictor of poor outcome and short- and mid-term mortality similar to PSI in patients with Community Acquired Pneumonia.

MR-proADM in combination with PSI may be helpful in individual risk stratification for short-term poor outcome of CAP patients, allowing a better reclassification of patients compared with PSI alone.

